

**Untersuchung der Platinfreisetzung und –aufnahme aus
Silikon-Saugern im Vergleich zu Latex-Saugern unter
besonderer Berücksichtigung der inneren Belastung von
Säuglingen und Kleinkindern**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades eines
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von: Stefanie Saleh, geb. Herrmann
geboren am 31.08.1978 **in** Arnstadt

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. R. Schiele,

Institut für Arbeits-, Sozial- Umweltmedizin und -hygiene

2. Prof. Dr. med. D. Müller,

Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05. März 2007

Verzeichnis der Abkürzungen:

BK	-	Berufskrankheit
DFG	-	Deutsche Forschungsgemeinschaft
GefStoffV	-	Gefahrstoffverordnung
GFR	-	Glomeruläre Filtrationsrate
MAK-Wert	-	Maximale Arbeitsplatz-Konzentration
MBT	-	Monobutylzinnverbindung
NRF	-	Neues Rezepturformularium
NWG	-	Nachweisgrenze
OHP	-	Oxaliplatin
PGM	-	Platin-Gruppen-Metalle
Pt	-	Platin
RAST	-	Radio-Allergo-Sorbent-Test
SSW	-	Schwangerschaftswoche
TRGS	-	Technische Regeln für Gefahrstoffe

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	1
1.1 Platin und seine Verbindungen	2
1.2 Platin in der Umwelt	4
1.3 Platin in der Medizin	4
1.3.1 Freisetzung, Resorption und Elimination von Platin	7
1.3.2 Toxizität und Sensibilisierungspotential von Platin	9
1.4 Zur Problematik der Bestimmung des Kreatinins im Harn als Bezugsgröße renal ausgeschiedener Substanzen	14
1.4.1 Die Nieren und die Bedeutung der glomerulären Filtrationsrate sowie des Kreatinins	14
1.4.2 Die Entwicklung der Niere	15
1.4.3 Kreatininwerte im Urin beim kindlichen und erwachsenen Organismus	15
2 Zielstellung	17
3 Kollektiv, Material und Methode	18
3.1 Untersuchungskollektiv	18
3.2 Probenmaterial	19
3.3 Analysemethode und statistische Auswertung	20
4 Ergebnisse	22
4.1 Altersverteilung der untersuchten Kinder	22
4.2 Geschlechtsverteilung der untersuchten Kinder	23
4.3 Kreatininkonzentration im Urin der Kinder	24
4.4 Saugermaterial der untersuchten Kinder	25
4.5 Platinkonzentration im Urin der untersuchten Kinder in Abhängigkeit von den Sauggewohnheiten	26

4.5.1	Platinkonzentration im Urin der untersuchten Kinder in Abhängigkeit vom Saugermaterial	26
4.5.2	Platinkonzentration im Urin der untersuchten Kinder in Abhängigkeit von der Saugintensität	27
4.5.3	Platinkonzentration im Urin der untersuchten Kinder in Abhängigkeit von deren Zahnstatus	28
4.6	Platinkonzentration im Urin der untersuchten Kinder in Abhängigkeit vom Alter	29
4.7	Platinkonzentration im Urin der untersuchten Kinder in Abhängigkeit vom Geschlecht	30
4.8	Platinkonzentration im Urin der untersuchten Kinder in Abhängigkeit von der Verkehrsbelastung	30
4.9	Platinkonzentration im Urin gestillter Kinder in Abhängigkeit von der Anzahl mütterlicher Zahngoldfüllungen	31
4.10	Auftreten von Allergien bei Kindern in Bezug zur Platinkonzentration	32
4.11	Einzelfallbetrachtungen	34
4.11.1	Einzelfallbetrachtungen zur Platinkonzentration im Urin am Beispiel von Geschwistern	34
4.11.2	Einzelfallbetrachtungen zur Platinkonzentration im Urin am Beispiel eines Kindes im Verlauf	35
4.11.3	Einzelfallbetrachtung zum möglichen Einfluss der Silikon-Stillhilfe	36
4.11.4	Einzelfallbetrachtungen zur Urin-Kreatininkonzentration am Beispiel einiger Kinder im Verlauf	36
4.12	Extraktionsuntersuchungen in-vitro mit künstlichem Speichel und Testlösung	37
5	Diskussion	39
5.1	Auswahl der Probanden	39
5.2	Kreatininbestimmung im Säuglings- und Kleinkindalter	39
5.3	Platinkonzentration im Urin der Kinder Ein Vergleich der Silikongruppe mit den Kontrollgruppen	40
5.4	Platinkonzentration im Urin der Kinder in Abhängigkeit vom Produkt	40
5.5	Platinkonzentration im Urin der Kinder in Abhängigkeit von der Saugintensität	41

5.6	Platinkonzentration im Urin der Kinder in Abhängigkeit von deren Zahnstatus	42
5.7	Platinkonzentration im Urin der Kinder in Abhängigkeit von deren Alter und Geschlecht	43
5.8	Abhängigkeit der Platinkonzentration im Urin der untersuchten Kinder von der Verkehrsbelastung	43
5.9	Einfluss der Zahngoldfüllungen der Mütter auf die Urin-Platinkonzentration gestillter Kinder	44
5.10	Auftreten von Allergien bei Kindern mit Kontakt zu Silikonprodukten	45
6	Schlussfolgerungen	46
7	Literaturverzeichnis	47
8	Anhang	62
	Anmerkung	
	Danksagung	
	Ehrenwörtliche Erklärung	
	Lebenslauf	

Zusammenfassung

Diese Studie sollte zeigen, ob aus Silikonsaugern Platin gelöst wird und für den kindlichen Organismus bioverfügbar ist. Dazu wurde die innere Platinbelastung von Säuglingen und Kleinkindern mittels Urin-Biomonitoring untersucht, wobei die Verwendung von Silikon- und Latexsaugern verglichen wurde.

Untersucht wurde ein Kollektiv von 99 gesunden Säuglingen und Kleinkindern, die im Rahmen regelmäßiger Vorsorgetermine beim Kinderarzt vorstellig wurden. In Abhängigkeit der verwendeten Saugermaterialien ließ sich das Kollektiv in eine Silikon-Gruppe (n=47) und ein etwa gleich großes Kontrollkollektiv (n=52) untergliedern. Die Kinder des Kontrollkollektivs wurden weiter in eine Latex-Gruppe und eine Gruppe ohne Verwendung von Saugern eingeteilt.

Für die Untersuchungen wurde, nach ausdrücklicher Einwilligung der Eltern, Spontanurin gewonnen, welcher nach UV-Aufschluss der adsorptiven Inversvoltametrie zugeführt wurde.

Parallel dazu wurden anamnestische Angaben durch die Eltern mit Hilfe eines Fragebogens erhoben, u. a. zur Ernährung der Kinder, Art des verwendeten Saugermaterials und Intensität des Saugens, zur Verkehrsbelastung, Belastung gestillter Kinder durch Edelmetallfüllungen in den Zähnen der Mütter sowie Erkrankungen, insbesondere Allergien.

Die Untersuchungen zeigten, dass sich Platin teilweise in erheblichem Maße aus Silikonprodukten herauslöst und vom kindlichen Organismus resorbiert wird. Somit ist Platin aus Silikonsaugern als bioverfügbar anzusehen.

Unterschiedliche Sauger führten zu unterschiedlichen Platinkonzentrationen im Urin. Ein genereller Unterschied zwischen den einzelnen Typen scheint jedoch nicht vorzuliegen. Es zeigte sich eine tendenzielle Abhängigkeit vom Alter der Kinder, möglicherweise bedingt durch die Entwicklung und Ausreifung der Nierenfunktion. Ebenso scheinen Edelmetallfüllungen als Zahnersatz bei stillenden Müttern einen tendenziellen Einfluss auf den Urin-Platingehalt der Kinder zu haben. Die Aufnahme von Platin aus dem Verkehrsgeschehen am Wohnort scheint für Säuglinge und Kleinkinder nur von untergeordneter Bedeutung zu sein. Kinder aus hochbelasteten Verkehrszonen zeigten jedoch einen tendenziellen Einfluss dieses Faktors. Es fanden sich auch erhöhte Platinkonzentrationen im Urin bei Kindern mit ausgeprägtem Nuckelverhalten bzw. bereits vorhandenen Zähnen.

Kein Zusammenhang konnte zwischen Platinkonzentration im Urin und Ausprägung einer Allergie bei Kindern festgestellt werden. Im weiteren Verlauf dürften auch keine Allergien zu erwarten sein, da das aus Silikonprodukten resorbierfähige Platin vermutlich elementar ist. Außerdem ist anzunehmen, dass die Expositionsdosis zu niedrig ist.

Extraktionsuntersuchungen in-vitro mit künstlichem Speichel und Testlösung zum Verlauf der Platinfreisetzung aus Silikonsgaugern ergänzten die Studie. Die Feststellung, dass messbare Mengen an Platin in-vitro durch Speichel bzw. Testlösung herausgelöst werden (ÖKOTEST 2000), konnte bestätigt werden. Die Ergebnisse zeigten Freisetzungsraten von 0,1 bis 0,6 mg Pt/kg Silikon.

1 Einleitung

Die Begriffe „Sauger“, „Nuckel“ oder „Schnuller“ sind gut bekannt und doch stellen sich für Eltern immer wieder Fragen zum Thema des Saugens, mit denen sie auch an den Kinderarzt herantreten.

Da ist z. B. die Problematik des „Daumenlutschens“, oder das Kind benutzt im Kindergartenalter noch seinen „Nuckel“. Auch stellen die Eltern heute gehäuft Fragen über mögliche Gesundheitsrisiken für ihre Kinder. Sie sehen sich einer großen Sortimentsauswahl, sowie auch zunehmenden - teilweise widersprüchlichen - Informationen über Sauger, deren Inhaltsstoffe und möglichen Auswirkungen gegenüber.

Die Geschichte des Saugers geht weit zurück; bereits vor 4500 Jahren wurden in Ägypten Formen des Saugers, sogenannte Saugtöpfe, die der Befriedigung des Saugbedürfnisses dienten, verwendet (VOITL 2001). Auch aus dem klassischen Altertum und dem Mittelalter sind ähnliche Formen, die wohl mit Honig gefüllt wurden, bekannt. In einigen Kulturkreisen existierten auch mit Mohnköpfen oder Alkohol gefüllte Lutschbeutel, oder es wurden feste Fleischstückchen als Sauger verwendet. Den Schnuller im heutigen Sinn gibt es erst, seitdem im 20. Jahrhundert Gummisauger hergestellt wurden (VOITL 2001).

Heute haben die Eltern im Allgemeinen die Auswahl zwischen Saugern aus Silikon bzw. aus Naturkautschuklatex. Sogenannte Still- oder Saughilfen werden nur aus Silikon produziert.

Folgende Merkmale unterscheiden Latex und Silikon als Material:

Silikon ist transparent, Latex gelb-bräunlich. Im Vergleich zu Latex ist Silikon wesentlich hitzebeständiger, allerdings weniger reiß- und zugfest. Durch Einreißen des Materials kann es zum Verschlucken kleiner Teile kommen.

In Untersuchungen von Latexsaugern wurden 1999 die krebserregenden Zusatzstoffe Monobutylzinnverbindungen (MBT) gefunden (ÖKOTEST 2004). Als Folge der Untersuchungsergebnisse wurde die Latexproduktion umgestellt; die derzeit auf dem Markt erhältlichen Latexsauger enthalten diesen Zusatzstoff nicht mehr (ÖKOTEST 2004). Weitere Untersuchungen zeigten, dass sich aus Silikonsaugern Platin herauslöst. Diskutiert wird dabei auch eine allergene Wirkung des Platin (ÖKOTEST 2000).

Folglich stellte sich die Frage nach der Bioverfügbarkeit von Platin aus Silikonsaugern und eventuellen Konsequenzen für den kindlichen Organismus.

1.1 Platin und seine Verbindungen

Erstmals beschrieben wurde dieses silber-weiße bzw. silber-graue Edelmetall im Zuge der spanischen Entdeckungsreisen. Der ursprüngliche Fundort war Kolumbien. 1735 wurde das „Kleine Silber“ durch die Spanier nach Europa gebracht. Sie hielten das Edelmetall für eine verunreinigte Form des Goldes, das sie eigentlich suchten. Erst 1750 wurde Platin durch Watson als neues Element erkannt (JAKUBKE und JESCHKEIT 1985, HILLIARD 2004).

Die Verwendung des Platin - vorwiegend als Schmuck - ist bereits von präkolumbianischen Indianern, den Mayas, bekannt (JAKUBKE und JESCHKEIT 1985).

In der Erdoberfläche ist es nur selten zu finden, ähnlich dem Gold kann man auch Platin in Nuggetform in Flusssanden von Gebirgsflüssen finden. Es gibt Minen zur Gewinnung dieses Edelmetalls vorrangig in Südafrika und auf dem Gebiet der ehemaligen UdSSR (WHO 1991).

Die Platinvorkommen sind selten rein, meist sind sie vergesellschaftet mit anderen Platinmetallen wie Iridium, Osmium, Palladium, Rhodium und Ruthenium. Eine wichtige Platinquelle stellen Eisen-, Chrom-, Nickel- und Kupfer-Erze dar, als wichtigste Vertreter sind hier kupfer- und nickelhaltige Magnetkiese zu nennen (JAKUBKE und JESCHKEIT 1985, DEY and JAIN 2004, HILLIARD 2004).

Platin als Element der 8. Nebengruppe im Periodensystem der Elemente stellt den Hauptvertreter der Gruppe der Platinmetalle dar. Das gut formbare und nicht-korrosive Edelmetall findet häufig Anwendung in der Industrie sowie in der Medizin. Zahlreiche weitere nützliche chemische Eigenschaften, wie z. B. hohe Hitzestabilität und elektrochemische Stabilität, machen es zu einem wertvollen Werkstoff der Stomatologie, Schmuckindustrie, Katalysatortechnik u. v. a. m. (GEDDES and ROEDER 2003, HILLIARD 2004). In der Schmuckindustrie ist v. a. die Härte des Materials sowie die Beständigkeit des Glanzes von Bedeutung. Der Einsatz als Katalysator ist sehr vielfältig: Hauptsächlich katalysiert Platin Hydrierungs-, Dehydrierungs- und Oxidationsprozesse. So wird mit Hilfe des Platins aus Ammoniak Stickstoffmonoxid gewonnen, welches z. B. zur Herstellung von Dünger und explosiven Stoffen genutzt wird. Des weiteren findet Platin als Katalysator in der Öl-Raffinerie und Petrochemie Verwendung. Auch Laborgefäße werden mit Hilfe von Platin hergestellt. Der Funktionsmechanismus einiger Feuerzeuge beruht auf der chemischen Reaktion eines feinen Platindrahtes im Dampf von Methylalkohol. Aufgrund seiner katalytischen Wirkung reagiert Alkohol zu Formaldehyd, währenddessen glüht der Platindraht, und es ist möglich, Zigaretten anzuzünden (DEY and JAIN 2004).

Aufgrund seiner Verwendung in sogenannten Schadstoff-Filter-Katalysatoren erhielt Platin den Beinamen „environmental metal“ (DEY and JAIN 2004).

Insgesamt zeichnet sich dieses exotische und teure Mineral durch seine hohe Widerstandsfähigkeit und damit niedrige Reagibilität chemischen Einflüssen gegenüber aus. Lediglich bei Kontakt mit Halogenen, Cyaniden, Schwefel und ätzenden alkalischen Lösungen tritt eine Korrosion auf. Aqua regia, das sogenannte Königswasser - eine Mischung aus Salpetersäure und Chlorwasserstoffsäure - ist das einzige Reagenz, welches Platin zu lösen vermag (JAKUBKE und JESCHKEIT 1985).

Da Platin eine Wertigkeit von I bis VI haben kann, kann es vielfältige Verbindungen eingehen, z. B. mit Sulfiden, Fluoriden, Chlorwasserstoff und Chloriden. Eine große Rolle spielen die cis-konfigurierten Platin-(II)-aminkomplexe als Zytostatika in der Medizin. Aus Platinlegierungen, wie z.B. Platin-Iridium, werden feine Injektionsnadeln hergestellt (JAKUBKE und JESCHKEIT 1985, DEY and JAIN 2004).

Die Bedeutung des Platin für den Menschen soll im Folgenden dargestellt werden.

Der menschliche Organismus kommt auf vielen Wegen mit Platin bzw. seinen Verbindungen in Kontakt. Durch die Verwendung in Autoabgaskatalysatoren finden sich erhöhte Platinkonzentrationen in der Luft von stark befahrenen Straßen, sowie in Pflanzen dieser Regionen (BRUBAKER et al. 1975, EDER und KIRCHGEBNER 1997, PHILIPPEIT und ANGERER 1999). Des Weiteren sind deutliche Konzentrationen von Platin im Klärschlamm messbar, da Platin in der Industrie als Katalysator und in Krankenhäusern als Therapeutikum eingesetzt wird (KÜMMERER 2001). Beruflich exponierte Personen sind v. a. im Bereich der Straßenbau- und Raffineriearbeiter zu finden, zunehmend aber auch im Bereich des Krankenhauspersonals (NYGREN and LUNDGREN 1997, SCHIERL et al. 1998a). Außerdem wird Platin sehr häufig für Dentallegierungen verwendet und führt so zu einer inneren Platinbelastung (SCHIERL 2001, HERR et al. 2003.) Ein Transport von Platin durch die Plazenta bzw. mittels Muttermilch und damit Belastung des Fetus bzw. Säuglings wird diskutiert (STEWART et al. 1982, BAIRD et al. 1986, ZEMLICKIS et al. 1994). Weiterführende Untersuchungen zeigten allergische Reaktionen auf Platinverbindungen; auch toxische Tendenzen sind nicht auszuschließen (BÜNGER 1997, GEBEL et al. 1997, MERGET and ROSNER 2001).

1.2 Platin in der Umwelt

Die Platinemission in die Umwelt bezieht sich hauptsächlich auf die Umweltkompartimente Boden, Pflanzen und Luft an stark befahrenen Straßen, sowie auf Abwasser. Seit Einführung der Katalysatortechnik 1979 lassen sich erhöhte Platinwerte in der Luft sowie auch im Boden und in dort wachsenden Pflanzen messen (WHO 1991; FARAGO et al. 1998, PHILIPPEIT und ANGERER 1999; GEDDES and ROEDER 2003). Dabei ist die messbare Platinkonzentration abhängig von der Verkehrsdichte; an stark befahrenen Straßen in Großstädten finden sich deutlich höhere Emissionsraten als in ländlichen Gebieten (ZEREINI et al. 2004). Durch Emissionen in die Luft können geringe Mengen des Platin gelöst werden und in das Grundwasser bzw. in den Boden und somit auch in die Nahrungskette gelangen (FARAGO et al. 1998, ZEREINI et al. 2001). Diese Emissionen ließen bisher keinen nachweisbaren Einfluss auf die Belastung der Bevölkerung erkennen (BEGEROW et al. 1998). In industrialisierten Gebieten lassen sich erhöhte Mengen Platin in Kläranlagen und Gewässern nachweisen, da es sich ähnlich wie andere Schwermetalle im Klärschlamm anreichert (PHILIPPEIT und ANGERER 1999, KÜMMERER 2001). Der Beitrag der Krankenhäuser zur Belastung der Abwasser mit Platin bzw. Platinverbindungen scheint vergleichsweise gering (KÜMMERER 2001).

1.3 Platin in der Medizin

In der Medizin ist Platin zum Einen als Therapeutikum in der Onkologie und zum Anderen in der Zahnmedizin von Bedeutung. Auch arbeitsmedizinische Aspekte spielen eine Rolle. Des Weiteren findet Platin in der Implantation Anwendung. Alle diese Bereiche sollen im Folgenden näher betrachtet werden.

Die in der Onkologie verwendeten Platinverbindungen sind Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin (OHP). Diese Chemotherapeutika werden vorwiegend zur Behandlung der Hoden- und Ovarialtumoren sowie des Colorectal-Carcinoms eingesetzt (LÜLLMANN et al. 1999). Die Wirkungsweise des Cisplatin beruht auf einer Brückenbildung zwischen

DNS-Molekülen. Auf diese Weise wird das reaktive Platin freigesetzt und kann so durch Bindung an Nucleinsäure-Untereinheiten zur Störung des DNS-Stoffwechsels und damit zytotoxischen Effekten führen. Dabei kommt es aber auch zu nephro- und ototoxischen Nebenwirkungen (LÜLLMANN et al. 1999). Bei kombinierten Chemotherapien mit Cisplatin wurden auch neurotoxische Effekte beobachtet (CAVALETTI et al. 1997). Carboplatin, die Weiterentwicklung des Cisplatin, zeigt weniger nephro- und ototoxische Effekte, allerdings treten bei diesem auch allergische Reaktionen auf (LÜLLMANN et al. 1999; MARKMAN et al. 2003). Patienten mit Colorectal-Carcinom, die mit Oxaliplatin behandelt wurden, zeigten teilweise milde allergische Reaktionen (BRANDI et al. 2003).

In der Zahnmedizin spielt Platin als Bestandteil von Edelmetall-Dentallegierungen eine große Rolle. In Verbindung mit Cobalt, Iridium, Silber oder Gold stellt es eine sehr widerstandsfähige und beständige Form der Zahnrestauration dar (BEGEROW et al. 1999a, HUGGER et al. 2000). Dabei werden Edelmetallhülsen und Goldmantelstifte unterschieden. In Untersuchungen zeigte sich bei Probanden mit diesen Dentallegierungen eine deutliche Belastung des menschlichen Organismus mit Platin, wobei die Platinkonzentration im Urin nach Eingliederung einer platinhaltigen Dentallegierung signifikant anstieg (HUGGER et al. 2000, SCHIERL 2001). Diese können die Belastung mit Platin aus anderen Umweltkompartimenten übersteigen und bei beruflich exponierten Personen zu einer deutlich erhöhten Belastung beitragen (BEGEROW et al. 1999b). Des Weiteren fanden sich steigende Platinkonzentrationen in Korrelation mit dem Alter der Dentallegierungen (TANI et al. 1991, HERR et al. 2003). Mechanische und chemische Beanspruchungen, wie Zähneputzen, Verwendung von Zahnpasta und saurerer pH-Wert in der Mundhöhle, führen zu deutlichen Beschädigungen der Oberflächen von Dentallegierungen. In Abhängigkeit von den einzelnen Versuchsbedingungen lassen sich unterschiedlich hohe, aber deutlich messbare Konzentrationen des gelösten Platin ermitteln (HEATH and WILSON 1976, GIL et al. 1995, WATAHA et al. 1999, 2002 und 2003).

Arbeitsmedizinische Betrachtungen richten sich in erster Linie auf Arbeiter der Platin-Raffinerie und Katalysatorindustrie, verstärkt aber auch auf Krankenhauspersonal und Zahntechniker, bei denen in Untersuchungen erhöhte Platinkonzentrationen im Urin gemessen wurden (ENSSLIN et al. 1994 und 1997, NYGREN and LUNDGREN 1997, 1998, BEGEROW et al. 1999b). Bei Krankenhauspersonal, das über längeren Zeitraum im Bereich der

Onkologie arbeitete und dabei häufig Umgang mit platinhaltigen Zytostatika hatte, fanden sich erhöhte Platinkonzentrationen im Urin sowie im Blutserum (NYGREN and LUNDGREN 1997).

Hinsichtlich arbeitsmedizinischer Aspekte stellte sich heraus, dass gemessene Serum-Platinkonzentrationen nicht prädiktiv für die Ausbildung allergischer Reaktionen sind (MERGET et al. 2002), dass aber bei Arbeitern der Kfz-Katalysatorproduktion und Edelmetallscheidereien überproportional häufig allergische Symptome auftraten (CALVERLEY et al. 1995 und 1999, NIEZBORALA and GARNIER 1996, BEGEROW et al. 1999b, MERGET et al. 2000). Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) hat 1995 den bis dahin gültigen MAK-Wert für Platinverbindungen, insbesondere Chloroplatinate, ausgesetzt. Aufgrund des hohen Sensibilisierungspotentials dieser Platinverbindungen sollte eine Spitzenkonzentration von 2 µg/m³ für Pt-Salze bzw. 1 mg/m³ für Pt-Metallstaub nicht überschritten werden (DFG 1995). Platinverbindungen, insbesondere Chloroplatinate, sind seit 2002 im Verzeichnis sensibilisierender Stoffe zu finden. Die MAK-Kommission stuft sie als atemwegs- und hautsensibilisierend ein (BAuA 2002). Am 01.01.2005 trat eine neue Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) in Kraft. In dieser ist auch metallisches Platin gelistet (BAuA 2004).

Unter besonderer Berücksichtigung der inneren Belastung von Säuglingen und Kleinkindern muss eine mögliche Passage des Platin, bzw. der Platin-Ionen in die Muttermilch und durch die Plazenta in das fetale Blut diskutiert werden. In der Literatur (STEWART et al. 1982, ZEMLICKIS et al. 1994, KRACHLER et al. 1999a, 1999b und 2000) finden sich messbare Platinkonzentrationen in der Muttermilch, der Plazenta und im Fetus.

Eine weitere Nutzungsmöglichkeit des Platin in der Medizin ist die Verwendung zur Herstellung implantierbarer Elektroden, da dieses Material wesentliche Eigenschaften einer Elektrode vereint: Es ist radiologisch darstellbar und ruft aufgrund seiner niedrigen Reagibilität keine Reaktionen des Gewebes hervor (GEDDES and ROEDER 2003). Auch als Implantate in der Plastischen Chirurgie, vor allem als Silikongel-Brustimplantate sind sie von Bedeutung (FLASSBECK et al. 2003)

1.3.1 Freisetzung, Resorption und Elimination von Platin

Platin kommt im Alltag praktisch nur gebunden vor. Die für die umwelt- und arbeitsmedizinischen Betrachtungen relevanten Formen sind in erster Linie die Platinverbindungen im Autoabgaskatalysator, in der Platin-Raffinerie sowie die Dentallegierungen und Chemotherapeutika (NYGREN and LUNDGREN 1997, BEGEROW et al. 1999a, MERGET et al. 2000, SCHIERL 2001).

Die Freisetzung von Platin bzw. Platin-Ionen erfolgt durch Autoabgaskatalysatoren in Umweltkompartimente, durch Reaktion der Chemotherapeutika sowie durch Abnutzung von Dentallegierungen in den menschlichen Organismus. Da die Platinemissionen aus Autoabgaskatalysatoren vorwiegend in partikulärer und elementarer Form erfolgen, sind die emittierten Platinmetalle durch den Straßenverkehr auf inhalativem Pfad wenig bioverfügbar (EDER und KIRCHGEBNER 1997, BEGEROW et al. 1998, MERGET and ROSNER 2001). Eine Aufnahme der aus Abgaskatalysatoren emittierten Metalle durch die Nahrungskette gilt als nicht bestätigt (WITTSIEPE et al. 2003).

Als hauptsächliche Ursache für erhöhte Platinkonzentrationen im menschlichen Blut bzw. Urin wurden in verschiedenen Arbeiten die Gold-Dentallegierungen benannt (SCHIERL et al. 1998b, PHILIPPEIT und ANGERER 1999, HUGGER et al. 2000, HERR et al. 2003). Untersuchungen haben gezeigt, dass die Platinfreisetzung aus Dentallegierungen erheblich zur Gesamtbelastung der Bevölkerung beiträgt. Dieser Beitrag kann u. U. die Belastung der Bevölkerung durch den Straßenverkehr übersteigen. Auch kann der Umgang mit Dentallegierungen durch die Arbeit als Zahntechniker als berufliche Exposition angesehen werden (BEGEROW et al. 1999a, 1999b).

Zur Bioverfügbarkeit findet man in der Literatur (ARTELT et al. 1998) folgende Angaben:

Es gibt verschiedene Möglichkeiten der Platinaufnahme: den inhalativen, den intravenösen und den Ingestions-Pfad. Nach Inhalation wird der größte Anteil der verschiedenen chemischen Formen des Platins, vor allem der Platin-Ionen, rasch vom Organismus bzw. von der Lunge eliminiert, ein geringer Anteil allerdings wird resorbiert. Nach Ingestion wird ein deutlich größerer Anteil der Platin-Ionen resorbiert.

Für die unterschiedlichen Formen der Resorption lassen sich unterschiedliche Halbwertszeiten erkennen; so zeigte sich, dass die Retention nach intravenöser Platinzufuhr

am höchsten und nach oraler Ingestion am niedrigsten ist. Nach intratrachealer Aufnahme liegt die Retention im mittleren Bereich (ARTELT et al. 1998).

Prinzipiell lagern sich Platin-Ionen aller Platinverbindungen in Nieren, Leber, Milz und Nebennieren ab. Abhängig von der jeweiligen Platinverbindung finden Anreicherungen in unterschiedlichen Geweben statt. Cisplatin stellt hinsichtlich der Bioverfügbarkeit die best untersuchteste Platinverbindung dar: Es reichert sich vorwiegend in Leber, Prostata und Nieren an, in etwas geringerer Konzentration auch in Harnblase, Muskulatur, Hoden, Pankreas und Milz. Die niedrigsten Konzentrationen finden sich im Darm, den Nebennieren, dem Herz, der Lunge und im Gehirn (STEWART et al. 1982).

Aber auch in Plazenta und Fetus wurde Platin, darunter auch Cisplatin, nachgewiesen (STEWART et al. 1982, KOPF-MAIER 1983, ZEMLICKIS et al. 1994). Das bedeutet, dass es bereits intrauterin zu einer Platin-Belastung des Feten kommt. Die Passage verschiedener Elemente, darunter auch Platin, ist von der Plasma-Protein-Bindung, also hauptsächlich vom Albumin, abhängig (KELMAN 1979, ZEMLICKIS et al. 1994).

Verschiedene Untersuchungen haben eine Passage vieler Mineral- und Spurenelemente in die Muttermilch gezeigt (SCHRAMEL et al. 1988a und 1988b, LI et al. 1990, KRACHLER et al. 1999b, ROSSIPAL et al. 2000). In diesen Untersuchungen fielen unterschiedliche Transportmechanismen, aktive und passive, aber auch inhibitorische Prozesse für unterschiedliche Elemente auf. Für einige Elemente waren deutlich positive Korrelationen zwischen maternalem Blut, Nabelblut und Muttermilch nachweisbar. Weiterhin fanden sich Hinweise auf eine Abhängigkeit der jeweiligen Konzentration von der Aufnahme der Elemente mit der Nahrung seitens der Mutter (SCHRAMEL et al. 1988a und 1988b.) Die gemessenen Konzentrationen einiger Elemente waren im kindlichen Plasma höher als in der Muttermilch. Dies lässt den Verdacht auf eine Anreicherung der Elemente im kindlichen Organismus, vermutlich aufgrund der noch unreifen Nierenfunktion zu (KRACHLER et al. 1999a und 2000). Nur in zwei Untersuchungen wurden Platinverbindungen berücksichtigt: In einigen Proben Muttermilch fanden sich Platinkonzentrationen, die am ehesten durch Platin-Dentallegierungen verursacht wurden (KRACHLER et al. 2000); Cisplatin war in der Muttermilch nicht nachweisbar (EGAN et al. 1985).

Man geht davon aus, dass die Platin-Ionen die Blut-Hirn-Schranke nur in sehr begrenztem Maß überwinden können (WHO 1991, ARTELT et al. 1998).

Die Platinverbindungen zeigen insgesamt ein ähnliches Eliminationsverhalten: Eine initiale rasche Clearance gefolgt von einer prolongierten Phase. Seine hohe Stabilität in extrazellulärer Flüssigkeit führt dazu, dass das Cisplatin vorrangig unverändert ausgeschieden wird. Ein Unterschied zeigt sich in den hauptsächlichen Eliminationswegen: dem Darm für inhalierte bzw. ingestierte Platinsalze und die Nieren mit ihren ableitenden Harnwegen für intravenös verabreichte Platin-Chemotherapeutika (STEWART et al. 1982, WHO 1991, ARTELT et al. 1998). Es gibt Hinweise für eine Anreicherung im Organismus und eine verzögerte Ausscheidung, da z. B. die Platinkonzentration im Urin von Raffineriearbeitern ihr Maximum erst 10 Stunden nach inhalativer Exposition erreicht (SCHIERL et al. 1998a). Bei Zahntechnikern findet sich kein signifikanter Unterschied der Urin-Platinkonzentration zu Beginn bzw. zum Ende einer Arbeitswoche; es waren immer hohe Platinkonzentrationen nachweisbar (BEGEROW et al. 1999b). Cisplatin ließ sich auch 6 Monate postmortem noch in den einzelnen Organen nachweisen; bei therapierten Patienten waren 5 bis 16 Jahre nach abgeschlossener Therapie noch Platinkonzentrationen im Serum messbar, die 100- bis 1000fach höher waren, als bei Kontrollprobanden (STEWART et al. 1982, GERL and SCHIERL 2000).

1.3.2 Toxizität und Sensibilisierungspotential von Platin

Toxizität und Allergenität des Platin sind hauptsächlich abhängig von der chemischen Konfiguration des Elements; d. h.: Lösliche Platinverbindungen sind sehr viel toxischer als unlösliche (WHO 1991, EDER und KIRCHGEBNER 1997, LINNET and HUGHES 1999, MERGET and ROSNER 2001). Neben der Platinverbindung spielt auch der Resorptionsweg eine Rolle (GEBEL et al. 1997).

Die Literatur liefert zahlreiche Angaben zu Sensibilisierungspotential bzw. Toxizität des Elementes Platin und seiner Verbindungen. In verschiedenen Studien wurden Untersuchungen an Menschen und Tieren durchgeführt. In Tierversuchen wurden vorrangig toxikologische Wirkungen beschrieben (BOGGS 1985, GEBEL et al. 1997, LINNET and HUGHES 1999). Bei Untersuchungen am menschlichen Organismus standen sensibilisierende Wirkungen im

Vordergrund (MERGET und SCHULTZE-WERNIGHAUS 1996, MERGET et al. 1998b und 2003).

In Tierversuchen wurden die toxischen Effekte von metallischem Platin, Platinsalzen und Cisplatin untersucht.

Metallisches Platin gilt als biologisch inert. Niedrige Dosen oral verabreichten Platinstaubes führten jedoch im Tierversuch zu hepato- und nephrotoxischen Wirkungen sowie Schädigungen im Darm und modulativen Wirkungen auf fremdstoffmetabolisierende Enzymsysteme (GEBEL et al. 1997). Die hier beschriebenen toxischen Effekte sind jedoch umweltbedingt nicht zu erwarten (GEBEL et al. 1997). Die Akkumulation des umweltbedingt vorkommenden inhalierten Platinstaubes ist sehr gering, so dass nicht von einem gesundheitlichen Risiko ausgegangen werden kann. Es ist allerdings nicht völlig auszuschließen, dass inhalativ resorbiertes elementares Platin im Organismus zu reagiblen Verbindungen reagiert und sich somit das Risiko einer Sensibilisierung ergibt (BOGGS 1985, FARAGO et al. 1998, MERGET and ROSNER 2001).

Untersuchungen am wachsenden und graviden Tier zeigten - aufgrund der sehr geringen Absorbierbarkeit - keinerlei toxische Effekte (EDER und KIRCHGEßNER 1997).

Platinsalze erwiesen sich als besonders toxisch, allerdings in unterschiedlichem Maße (LINNET and HUGHES 1999). Bei Versuchen mit graviden Ratten zeigte sich, dass der Fetus durch homöostatische Schutzmechanismen gegen Akkumulation von Platinsalzen geschützt scheint. In den Feten war auch nach hoher Expositionsdosis kein Platin nachweisbar (EDER und KIRCHGEßNER 1997). Bei Nachkommen laktierender Ratten wurden keine toxischen Effekte beobachtet, obwohl Platinsalze in der Milch nachzuweisen waren (EDER und KIRCHGEßNER 1997). Untersuchungen am wachsenden Tier ließen jedoch eine deutliche toxische Wirkung erkennen: Bei sehr hohen Dosen, insbesondere von PtCl_4 , traten physiologische Veränderungen wie verminderte Nierenfunktionsleistung und hämatologische Veränderungen auf. Ebenso kardiotoxische Wirkungen sowie Konvulsionen wurden beobachtet. Diese Platinverbindungen gelten entsprechend als potentiell toxisch (EDER und KIRCHGEßNER 1997, GEBEL et al. 1997).

Bei *Cisplatin* stehen kanzerogene Wirkungen im Vordergrund. Cisplatin zeigte in bakteriellen Systemen sowie Säugerzellen mutagene Wirkungen und zytotoxische Effekte. Da verschiedene Teststämme unterschiedliche Mutationen zeigen, ist davon auszugehen, dass die mutagene Wirkung der Platinverbindungen auf unterschiedlichen DNA-schädigenden Mechanismen beruht (WHO 1991, BÜNGER 1997). Bei neugeborenen Ratten und Mäusen

wurde durch Cisplatin die Retina irreparabel geschädigt. Die Dosis lag weit unter der therapeutischen Dosis des Menschen (YANG et al. 2000).

Es wurde außerdem das Risiko einer transplazentaren karzinogenen Wirkung beschrieben, da Cisplatin plazentagängig ist (GEBEL et al. 1997). Neue Untersuchungen zeigten eine deutlich verminderte Passage des Cisplatin durch die Plazenta bei Ratten und somit einen effektiven Schutz des Fetus, wenn Cisplatin an Cholyglycinat gekoppelt verabreicht wird (PASCUAL et al. 2001).

Für den Menschen sind in erster Linie Platinsalze, Platin-Dentallegierungen und die in der Onkologie verwendeten zweiwertigen Platinverbindungen von Bedeutung. Als Folge chronischer Exposition im Niedrigdosisbereich kommen sensibilisierende sowie kanzerogene Wirkungen in Betracht. Sensibilisierende Wirkungen wurden von verschiedenen Platinsalzen hervorgerufen. Kanzerogene Wirkungen wurden durch zweiwertige Platinkomplexverbindungen verursacht (GEBEL et al. 1997).

Aufgrund der hohen inhalativen Sensibilisierungsgefahr und wegen beschriebener Hautirritationen bzw. Kontaktdermatiden wurden 1995 Platinverbindungen in die Gruppe der sensibilisierenden Arbeitsstoffe eingeordnet (DFG 1995).

Die durch Platinsalze verursachten allergischen Kontaktekzeme der Haut wurden in die Gruppe der anerkannten Berufskrankheiten der Haut aufgenommen (BROCKFELD 1999). Das allergische Kontaktekzem stellt eine Immunreaktion des Typs IV (Spättyp) dar; d. h.: Die Sensibilisierungsphase mit dem Antigen kann sich über Jahre erstrecken und bei erneutem Kontakt mit dem jeweiligen Antigen kommt es zur T-Lymphozyten vermittelten Reaktion. Die Morphologie beschreibt ein Erythem am exponierten Hautareal mit folgender Bläschen- und Krustenbildung. Die so entstehenden Ekzeme des Patienten können unterschiedlichen Alters sein und später auch nicht exponierte Hautbezirke betreffen. Zur Diagnosestellung sind neben einer detaillierten Anamnese, Testpflaster mit dem jeweiligen Antigen und ein Nachweis spezifischer Antikörper mittels RAST hilfreich (BROCKFELD 1999).

Hingegen scheint eine Neigung zur Atopie keinen Risikofaktor für die Entwicklung respiratorischer Symptome darzustellen (MERGET et al. 2000).

Im Kollektiv der Platin-Raffinerie-Arbeiter fanden sich signifikant häufiger Symptome einer respiratorischen Allergie als in anderen Berufsgruppen. Das Risiko einer Sensibilisierung durch Platin war bei hoher beruflicher Exposition 6-fach größer als bei niedriger Exposition.

Des Weiteren fanden sich gehäuft hohe Serumkonzentrationen des IgE-Antikörpers und häufig positive Haut-Pricktests (CLEARE et al. 1976, MURDOCH et al. 1986, BOLM-AUDORFF et al. 1992).

Das bei beruflich gegenüber Platinsalzen exponierten Personen beobachtete allergische Asthma beruht auf einer Typ-I-Reaktion (Sofortreaktion) nach der geltenden Klassifikation von Coombs und Gell. Es handelt sich hierbei um die Reaktion der Antigene mit spezifischen IgE-Antikörpern (CLEARE et al. 1976, MURDOCH et al. 1986).

Im Hinblick auf die Prognose muss Arbeitern der Platin-Industrie nach Diagnosestellung eines platininduzierten allergischen Asthmas dringend zur Aufgabe des ausgeübten Berufes geraten werden, da die Krankheit häufig chronifiziert und auch Jahre nach der Exposition noch Asthmaanfälle auftreten können (NIEZBORALA and GARNIER 1996, MERGET et al. 1998b und 2000, LEMIERE 2003).

Die Expositionsquantität sowie das Rauchen gelten als gesicherte Risikofaktoren, wobei beruflich exponierte Raucher ein 8-fach höheres Risiko für eine Sensibilisierung aufwiesen als nicht rauchende beruflich Exponierte (CALVERLEY et al. 1995, MERGET und SCHULTZE-WERNIGHAUS 1996, NIEZBORALA and GARNIER 1996, MERGET et al. 2000). Bei Rauchern waren auch deutlich höhere Platinkonzentrationen im Urin nachweisbar als bei Nichtrauchern des gleichen beruflich exponierten Kollektivs (VENABLES et al. 1989, NIEZBORALA and GARNIER 1996, MERGET et al. 2000 und 2003).

Weiterhin wurden bei Arbeitern in Scheidereien und der Katalysatorproduktion Asthma, Rhinokonjunktivitis und Kontakturtikaria beschrieben. Ausgelöst wurden diese durch halogenierte Platinverbindungen (RÜGGER 1995, MERGET und SCHULTZE-WERNIGHAUS 1996).

Platinsalze als Auslöser von Soforttypallergien zeigen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die Dauer der Exposition scheint für die Prognose entscheidend zu sein (MERGET et al. 2003). Eine vergleichende Untersuchung von Arbeitern der chemischen Industrie zur Platinsalz-Herstellung mit Arbeitern der Platin-Raffinerie zeigte allergische Symptome des Respirationstraktes in beiden Gruppen, aber eine signifikant höhere Belastung in der Gruppe der Platin-Raffinerie (BOLM-AUDORFF et al. 1992). Eine andere Studie zu einer Aminkomplexverbindung des Platins, welche häufig in der Katalysatorindustrie eingesetzt wird, zeigte keine gesundheitsschädlichen Effekte auf den menschlichen Organismus im Sinne allergischer Reaktionen. Dies wird durch die Molekülgröße erklärt: Platinsalze haben eine geringere Molekülgröße und können so leichter als Haptene dienen (LINNET and

HUGHES 1999). Untersuchungen an einem Kollektiv von Arbeitern der Katalysatorfertigung zeigten eine nur geringe Spezifität der ermittelten Platinserumkonzentrationen hinsichtlich einer Platinsalzallergie. Die geringe Spezifität ist möglicherweise durch berufsunabhängige Zusatzbelastungen, wie z. B. metallische Zahnfüllungen erklärbar, aber auch andere, bisher noch unbekannte Expositionsquellen wären denkbar (MERGET et al. 2002).

Für Platin-Dentallegierungen ist eine Kontakt-Stomatitis in der Literatur (KOCH and BAUM 1996) beschrieben. Die bewiesene Platinbelastung des menschlichen Organismus durch Dentallegierungen führte zu Untersuchungen hinsichtlich eines möglichen Sensibilisierungspotentials. Bisher haben Platin-Dentallegierungen den Untersuchungen zufolge aber das niedrigste Sensibilisierungspotential und werden sogar als Alternative bei prädisponierten Patienten verwendet (KANSU and AYDIN 1996, WILTSHIRE et al. 1996, KUSY 2004).

Unter Therapie mit Cisplatin sind häufig oto- und nephrotoxische Effekte zu beobachten (CAVALETTI et al. 1997, PIATTI et al. 2004). Cisplatin reichert sich stark im Gewebe an, so war es in Patienten mit therapiertem Hodentumor noch 5-16 Jahre nach erfolgter Therapie nachweisbar. Die gemessenen Platinkonzentrationen waren 100-1000 mal höher als bei nicht exponierten Kontroll-Probanden (GERL and SCHIERL 2000).

Bei Patienten, die eine chemotherapeutische Behandlung mit Carboplatin oder Oxaliplatin erhielten, wurden häufig allergische Symptome bis hin zu milden anaphylaktischen Zuständen beobachtet. Die Symptome waren unterschiedlichen Schweregrades und umfassten milde Reaktionen im Sinne einer Schwellung und Rötung von Gesicht und Händen, Juckreiz und Tränensekretion. Aber auch heftigere Symptome wie Dyspnoe, Laryngospasmus, Tachypnoe, psychomotorische Agitation und diffuses Erythem traten auf. So besteht für diese Chemotherapeutika ein nicht zu unterschätzendes Sensibilisierungspotential (BRANDI et al. 2003, MARKMAN et al. 2003). Für nicht beruflich exponierte Personen wurden keine durch den Straßenverkehr verursachten gesundheitlichen Belastungen beobachtet (FARAGO et al. 1998, MERGET and ROSNER 2001). Ebenso fand sich kein erhöhtes Risiko einer Platinsalzallergie bei prädisponierten Patienten mit Dermatitis und allergischer Urtikaria durch die Platinbelastung der Umwelt (SANTUCCI et al. 2000).

1.4 Zur Problematik der Bestimmung des Kreatinins im Harn als Bezugsgröße renal ausgeschiedener Substanzen

1.4.1 Die Niere und die Bedeutung der glomerulären Filtrationsrate sowie des Kreatinins

Die Nieren sind ein Organsystem mit vielfältigen Funktionen. Neben der Bildung von Hormonen und aktiven Stoffwechselmetaboliten ist die Ausscheidungs- und Homöostase-Regulierung die Hauptaufgabe der Nieren (BLÄKER 1997, HIERHOLZER und FROMM 1997).

Aufschluss über die Nierenfunktion geben verschiedene Parameter; wie z. B. die Kreatinin-Clearance (HIERHOLZER und FROMM 1997). Kreatinin wird im Muskelstoffwechsel gebildet; der Name leitet sich von dem Griechischen „κρέας“ / „κρέατος“ ab (Pschyrembel 1994).

Kreatinin hat sich in der klinischen Praxis als Marker der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) bewährt. Es gilt wie Inulin als biologisch inert und ist damit frei permeabel durch glomeruläre Kapillarwände, es wird im Bereich der Tubuli geringfügig sezerniert, aber nicht rückresorbiert. Mit Hilfe der Serum- und Urin-Kreatinin-Konzentration kann man die glomeruläre Filtrationsrate berechnen. Auf diese Weise erhält man Informationen über die Nierenfunktion. Die GFR wird als das Flüssigkeitsvolumen definiert, welches in der Gesamtheit der Glomeruli in einer bestimmten Zeiteinheit filtriert wird (HIERHOLZER und FROMM 1997, HÖRL 1999).

Mögliche Fehlerquellen für die Verwendung des Kreatinins als Referenzwert sind u. a. Erkrankungen der Niere bzw. des Muskelstoffwechsels (HIERHOLZER und FROMM 1997, HÖRL 1999).

1.4.2. Die Entwicklung der Niere

Intrauterin entwickelt sich die fetale Niere nach umfassenden Zwischenstufen aus dem Metanephros. Mit der 36. Schwangerschaftswoche ist die Nephrogenese abgeschlossen. Bereits ab Ende des dritten Schwangerschaftsmonats nimmt die Niere ihre Funktion auf (BIANCHETTI 1992, SADLER 1998). Dennoch wird bis zur Geburt ein Großteil der Nierenfunktion von der Plazenta übernommen. Mit der Geburt erfolgt eine Umstellung der Regulation der Nierenfunktion.

Man kann in Abhängigkeit vom Reifegrad bzw. Alter des Neugeborenen Unterschiede der Glomerulären Filtrationsrate messen. So beträgt die GFR bei termingeborenen Neonaten

30-40ml/min/1,73m². Hingegen liegt bei Frühgeborenen die GFR zwischen 15 und 25ml/min/1,73m² (BIANCHETTI 1992). Dabei zeigt sich in den ersten Lebenswochen ein rascher Anstieg der GFR. Im Alter von 1-2 Jahren erreicht die glomeruläre Filtrationsrate Werte des Erwachsenen (100-140 ml/min) (Mc CANE 1980, BLÄKER 1997).

Insgesamt ist die intrauterine bzw. früh-postnatale Nierenfunktion des menschlichen Organismus wenig erforscht. Bisher wird zur exakten Bestimmung der GFR im kindlichen Organismus neben der Kreatininkonzentration des Serums bzw. des Urins auch das Körpergewicht des Kindes berücksichtigt (AL-DAHMAN et al. 1988).

1.4.3 Kreatininwerte im Urin beim kindlichen und erwachsenen Organismus

Während die Urin-Kreatininkonzentration beim Erwachsenen als zuverlässiger Referenzwert in der Diagnostik von z. B. Niereninsuffizienz und Hämolyse verwendet wird (WEIHRAUCH et al. 1997), ist dies im Kindesalter nur mit Einschränkung möglich (EHRENTAL 1992). Hier zeigt sich aufgrund der Unterschiede im Muskelstoffwechsel und –aufbau sowie vor allem der Nierenreife eine deutliche Altersabhängigkeit. Vom Neugeborenenalter bis zum Alter von etwa 18 Monaten werden in der Literatur Kreatininwerte im Urin von 92 bis 174 µg/kg/24h angegeben (NICHOLSON and PESCE 2004). Die Nierenfunktionskapazität bei Neugeborenen ist insgesamt niedrig (MATOS et al. 1999). Besonders zu berücksichtigen ist die relative Nierenunreife und die dabei auftretende tubuläre Resorption des Kreatinins. (EKBLAD 1987,

MATOS et al. 1998, GUIGNARD and DRUKKER 1999, DRUKKER and GUIGNARD 2002, HOLTBACK and APERIA 2003) Auch MATOS et al. beschrieben 1999 eine große Schwankungsbreite der Urin-Kreatininkonzentrationen im frühen Neugeborenenalter. Allerdings konnten sie auch relativ stabile Werte für Säuglinge und Kleinkinder mit einer tendenziellen Altersabhängigkeit zeigen (MATOS et al. 1999).

Prinzipiell sollte der Methode des Sammelurins der Vorzug vor der des Spontanurins gegeben werden (EHRENTHAL 1992).

Aus diesen Gründen wurde in der vorliegenden Studie die Urin-Kreatininkonzentration nicht als Bezugsparameter verwendet.

2 Zielstellung

In den letzten Jahren stieg der Verbrauch von Platin in der Industrie deutlich an; vor allem als Katalysator in chemischen Prozessen gewann das Edelmetall an Bedeutung. Durch zunehmenden Einsatz auf diesem Gebiet spielt Platin auch in der Arbeits- und Umweltmedizin eine immer größere Rolle. Von wissenschaftlichem als auch öffentlichem Interesse sind in diesem Zusammenhang u. a. bestimmte Silikonprodukte, bei deren Herstellung häufig Platin in einer Platin-Siloxanverbindung als Katalysator verwendet wurde. In der vorliegenden Studie stellten Silikonsauger den Untersuchungsgegenstand dar. Wie bei allen elastomeren Materialien besteht hier die Möglichkeit, dass verwendete Zuschlagstoffe wie z. B. Katalysatoren durch Nahrung und Speichel herausgelöst werden können.

Ziel der Studie war es, die Platinfreisetzung und -aufnahme aus Silikon-Saugern im Vergleich zu Latex-Saugern unter besonderer Berücksichtigung der inneren Belastung von Säuglingen und Kleinkindern zu untersuchen.

Es sollten Erkenntnisse zur toxikologischen Relevanz von Platin in Gebrauchsgegenständen aus Silikon gewonnen werden, falls das aus Silikonsaugern herausgelöste Platin überhaupt bioverfügbar ist.

Im Rahmen dieser Studie sollte deshalb die innere Platinbelastung von Säuglingen und Kleinkindern durch ein Urin-Biomonitoring festgestellt werden, wobei Kinder mit und ohne Kontakt von Silikon- bzw. Latexsaugern miteinander verglichen wurden.

Die Produktanwendung lag dabei in der Entscheidung der Mütter / Eltern. Mittels Fragebogen wurden anamnestiche Daten u. a. zu Sauggewohnheiten der Kinder, Zahngoldfüllungen der stillenden Mütter, Allergien und Umweltbelastungen erhoben. Als Auswahlkriterien waren weder das Geschlecht der Kinder, noch die soziale Stellung der Mütter bzw. Familien der Kinder maßgeblich.

Langzeit-Extraktionsuntersuchungen der verwendeten Silikonmaterialien in-vitro mit künstlichem Speichel und Testlösung sollten die Untersuchung ergänzen.

3 Kollektiv, Material und Methode

3.1 Untersuchungskollektiv

Im Zeitraum von November 2000 bis Juni 2001 wurden 99 Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 1 bis 36 Monaten untersucht. Davon waren 34 Kinder weiblichen und 65 männlichen Geschlechts. Dieses Untersuchungskollektiv setzte sich wie folgt zusammen:

	Alter (Median)	Alter (Bereich)	Anzahl
Neugeborene	<1 Monat	bis 1 Monat	(n = 12)
Säuglinge 1	6 Monate	2-6 Monate	(n = 38)
Säuglinge 2	12 Monate	7-12 Monate	(n = 25)
Kleinkinder	18 Monate	13-36 Monate	(n = 24)

Für die Studie erfolgte eine Einteilung entsprechend des verwendeten Saugermaterials in folgende Untersuchungsgruppen:

Kinder mit Kontakt zu Silikonprodukten (n = 47), sogenannte Silikon-Gruppe und folgende Vergleichsgruppen:

Kinder mit Kontakt zu Latexprodukten (n = 35), sogenannte Latex-Gruppe

Kinder ohne Kontakt mit Silikon- bzw. Latexprodukten (n = 17), sogenannte Gruppe ohne Sauger

Diese Unterteilung erfolgte entsprechend den anamnestischen Angaben der Eltern.

Auf diese Weise konnten 37 Varianten von Saugern (ein Latex-Beruhigungssauger, 18 Silikon-Beruhigungssauger und 17 Silikon-Flaschensauger sowie eine Stillhilfe) untersucht und miteinander verglichen werden.

Die untersuchten Kinder kamen aus Jena bzw. der näheren Umgebung und stammen aus dem Patientengut einer kinderärztlichen Praxis in Jena, sowie aus dem Patientengut der poliklinischen Sprechstunde der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin an der Friedrich-

Schiller-Universität Jena. Alle Kinder wurden im Rahmen der regelmäßigen Vorsorge- und Impftermine vorstellig. Die Auswahl des Kollektivs erfolgte nach vorheriger Einwilligung der Eltern in die Untersuchung. Untersucht wurde bei diesen Kindern der Platingehalt in einer Spontanurinprobe.

Parallel dazu wurden mittels eines Fragebogens folgende anamnestische Angaben erfasst:

- Ernährung der Kinder bis zum Untersuchungszeitpunkt
- Sauggewohnheiten der Kinder
- Art des verwendeten Saugermaterials
- Intensität des Saugens
- Verwendung einer Stillhilfe
- Belastung gestillter Kinder durch Goldfüllungen in den Zähnen der Mütter
- Verkehrsbelastung durch Wohnverhältnisse
- Erkrankungen des Kindes, insbesondere Allergien
- Medikamenteneinnahme der Kinder

3.2 Probenmaterial

Für die in vivo-Untersuchungen wurde der Urin im Falle der Säuglinge mittels eines eigens für Säuglinge bestimmten Sammelbeutels als Spontanurin gewonnen. Im Falle der Kleinkinder konnte der Urin auf dem Baby-Töpfchen als Spontanurin gewonnen werden. Der Urin wurde unmittelbar nach Gewinnung in ein 10 ml –Röhrchen (Urinmonovette) umgefüllt und bis zur analytischen Bearbeitung eingefroren.

Für die in-vitro-Untersuchungen wurden die unterschiedlichen Silikonmaterialien mehrfach mechanisch zerkleinert. Die Proben wurden sowohl ohne als auch mit Vorbehandlung durch Auskochen untersucht.

Diese durch Zerschneiden zerkleinerten Materialien wurden jeweils 24 h bei 37°C in künstlichem Speichel sowie in Testlösung (nach Bedarfsgegenstände-Verordnung) eingelegt. Der künstliche Speichel wurde nach NRF 7.5 (neues Rezepturformularium), Deutscher Arzneimittelkodex 1986, 5. Ergänzung 93 / NRF, 10. Ergänzung 93 bereitet. Die Testlösung nach Bedarfsgegenstände-Verordnung bestand aus 4,2g Natriumhydrogencarbonat, 0,5g Natriumchlorid, 0,2g Kaliumcarbonat und 30mg Natriumnitrit, gelöst in einem Liter destillierten Wasser. Der pH-Wert der Lösung musste 9 betragen.

3.3 Analysemethode und statistische Auswertung

Die Platinkonzentrationen in den Urinproben wurden mittels Inversvoltametrie nach UV-Aufschluss bestimmt. Diese Methode verfügt über eine hohe Sensitivität für den Nachweis von Platin in Körperflüssigkeiten (MESSERSCHMIDT et al. 1992, ALT et al. 1993).

UV-Aufschluss: Die Probe wurde mit Wasser (H_2O) und Schwefelsäure (H_2SO_4) auf den pH-Wert 2 angesäuert und mit 30%igem Wasserstoffperoxid (H_2O_2) versetzt. Danach erfolgte mittels UV-Digesters der Fa. Metrohm die Bestrahlung der Proben. Die Aufschlusszeit betrug 4 Stunden bei 90°C. Die abgekühlten Lösungen wurden der adsorptiven Inversvoltametrie zugeführt.

Die voltametrische Bestimmung erfolgte mit dem Computrace 757 der Fa. Metrohm. Die Messlösung bestand aus der Aufschlusslösung, versetzt mit H_2O und der Grundlösung (Formaldehyd). Formaldehyd kondensiert mit Hydrazin zu Formazon, welches mit Platin

Pt-(II)-Komplexe bildet. Diese elektroaktiven Komplexe konnten an der Oberfläche der Quecksilbertropfenelektrode (HMDE) angereichert werden. Dort setzten sie die Wasserstoffüberspannung der Quecksilber-Elektrode herab.

Die Nachweisgrenze (3σ) der Methode betrug 0,5 ng/l (6,5 ml wässriges Probevolumen).

Die erhobenen Daten wurden auf einem Personalcomputer mit Hilfe der Programme Excel für Windows 2000 und SPSS für Windows 11.01 ausgewertet.

Die Daten wurden auf Normalverteilung geprüft. Es liegt in keiner Datenmenge eine Normalverteilung vor. Entsprechend wurden die statistischen Zusammenhänge der verschiedenen Daten mittels des Rang-Korrelationskoeffizienten (r) nach Spearman

untersucht. Die Angaben zur Signifikanz beziehen sich jeweils auf den 1-seitig durchgeführten Test. Bezüglich signifikanter Unterschiede zwischen einzelnen Datenmengen (Mittelwertvergleich) fand der Mann-Whitney-U-Test Anwendung. Die von diesem Test angezeigte asymptotische Signifikanz ist 2-seitig.

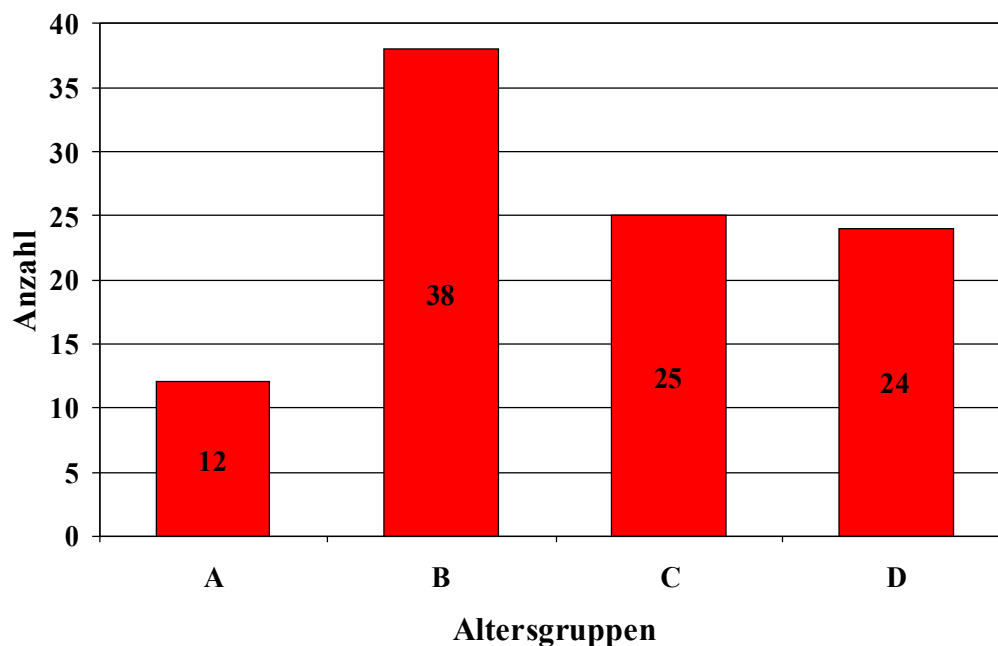
4. Ergebnisse

4.1 Altersverteilung der untersuchten Kinder

Es wurden Kinder im Alter von etwa 1 Monat bis 36 Monaten untersucht. Das Durchschnittsalter der Mädchen lag bei 11,0 Monaten, das der Jungen betrug 9,2. Zur Vereinfachung wurden die Kinder nach Altersgruppen geordnet (Abb.1).

Der Anteil der Kinder aus der Silikon-Gruppe an den einzelnen Altersgruppen wurde in Tab.1 dargestellt. Es zeigte sich, dass die Alterstruktur der Silikon-Gruppe der des Gesamtkollektivs entsprach.

Abb.1 Altersverteilung der untersuchten Kinder



A - bis 1 Monat C - 7 bis 12 Monate
B - 2 bis 6 Monate D - 13 bis 36 Monate

Tab.1 Altersverteilung der untersuchten Kinder unter besonderer Berücksichtigung
der Kinder aus der Silikon-Gruppe

Altersgruppe	1 Monat	6 Monate	12 Monate	18 Monate	Mittelwert Alter
Anzahl aller unter- suchten Kinder	12	38	25	24	9,8 Monate
Anzahl Kinder Silikon-Gruppe	7	15	16	9	9,6 Monate

4.2 Geschlechtsverteilung der untersuchten Kinder

Nach Einteilung des Untersuchungskollektivs entsprechend des Alters und Geschlechts zeigten sich Unterschiede. Der Altersdurchschnitt der männlichen Säuglinge und Kleinkinder war niedriger als der der weiblichen Probanden. Die Anzahl der Jungen war etwa doppelt so hoch wie die der Mädchen (Tab.2).

Tab.2 Geschlechtsverteilung aller Kinder innerhalb der einzelnen Alters- und Probandengruppen

Geschlecht	männlich	weiblich
Altersgruppe – 1 Monat	9	3
Altersgruppe – 6 Monate	28	10
Altersgruppe – 12 Monate	14	11
Altersgruppe – 18 Monate	14	10
mittleres Alter	9,2 Monate	11,0 Monate
Silikon-Gruppe	30	17
Latex-Gruppe	23	12
Gruppe ohne Sauger	12	5
Gesamt:	65	34

4.3 Kreatininkonzentration im Urin der Kinder

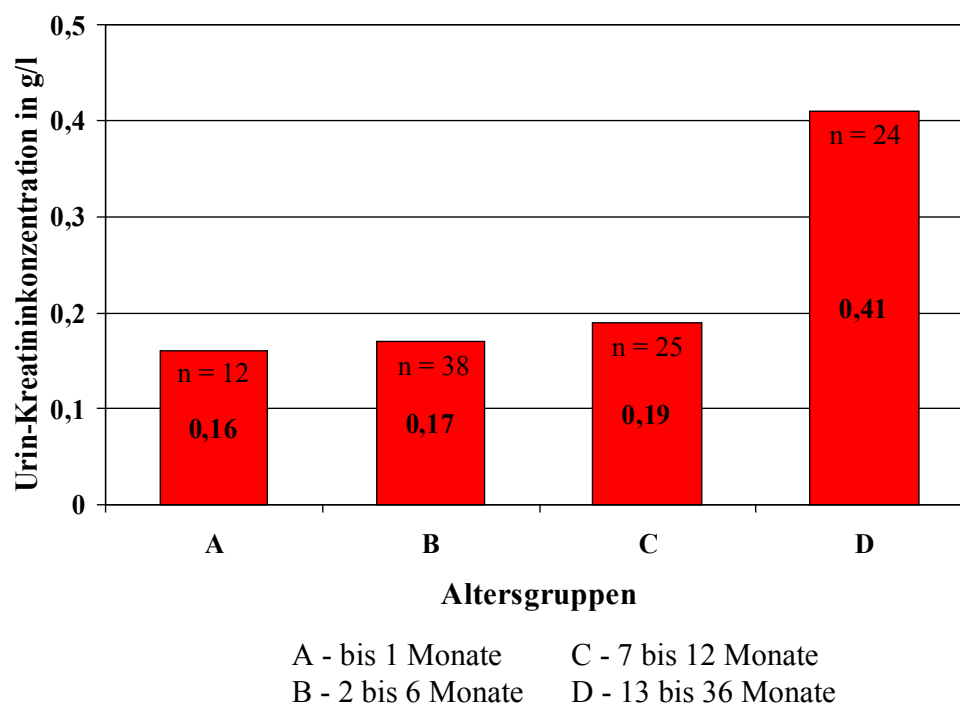
Die Kreatinin-Konzentrationen aller untersuchten Urinproben variierten von 0,03 g/l bis 1,10 g/l. Das arithmetische Mittel lag bei 0,23 g/l. Im Vergleich der Silikon-Gruppe zum Kontrollkollektiv fanden sich keine Unterschiede in der Höhe der Kreatininkonzentration. Die Unterschiede in Abhängigkeit vom Geschlecht waren zu vernachlässigen (Tab.3).

Die Kreatininkonzentrationen der Urinproben zeigten jedoch eine Altersabhängigkeit (Abb.2)

Tab..3 Mittlere Kreatininkonzentrationen (g/l) im Urin der untersuchten Kinder

Altersgruppen	1 Monat	6 Monate	12 Monate	18 Monate	Durchschnitt
Kreatininkonzentration					
- alle Mädchen	0,07 g/l	0,11 g/l	0,23 g/l	0,43 g/l	0,24 g/l
- alle Jungen	0,19 g/l	0,18 g/l	0,17 g/l	0,40 g/l	0,23 g/l
- Silikon-Gruppe	0,17 g/l	0,25 g/l	0,18 g/l	0,34 g/l	0,23 g/l
Durchschnitt aller untersuchten Kinder	0,16 g/l	0,17 g/l	0,19 g/l	0,41 g/l	

Abb.2 Mittelwert der Urin-Kreatininkonzentration in Abhängigkeit vom Alter



4.4 Saugermaterial der untersuchten Kinder

Das Untersuchungskollektiv wurde entsprechend den anamnestischen Angaben der Eltern und der verwendeten Saugermaterialien in Gruppen eingeteilt. Wie in Tab.4 dargestellt, variierte die Anzahl der Kinder in den verschiedenen Gruppen.

Tab. 4 Saugermaterial der untersuchten Kinder

Saugermaterial	Anzahl der Kinder	Anteil am Gesamtkollektiv
Silikon	47	47,5 %
Latex	35	35,3 %
ohne Sauger	17	17,2 %

Das größte Teilkollektiv bildete die Silikon-Gruppe, das zweitgrößte die Latex-Gruppe.

Weniger als ein Fünftel der untersuchten Kindern verwendete keinerlei Sauger. Diese Kinder wurden in der Regel vollständig gestillt, bzw. benutzten bereits eine Tasse. Dabei wurde ausgeschlossen, dass vorher eine Flasche oder zum Stillen eine sogenannte Stillhilfe aus Silikon verwendet wurden. Meist verweigerten diese Kinder bereits von Geburt an einen Beruhigungssauger. In seltenen Fällen war es auch die bewusste Entscheidung der Mutter, dem Kind keinen Beruhigungssauger zu geben.

Auch die Wahl des Saugermaterials, Latex oder Silikon, entsprach weitgehend den Neigungen des Kindes, weniger der Auswahl durch die Mutter und / oder die Eltern.

Circa ein Drittel der Mütter verwendeten ausschließlich Latexmaterialien als Flaschen- und Beruhigungssauger für ihre Kinder. Dagegen wurden in fast der Hälfte der Fälle Produkte aus Silikon als Flaschen-, bzw. Beruhigungssauger verwendet. In diesem Kollektiv befanden sich Kinder, die ausschließlich Silikonprodukte verwandten, aber auch Kinder, die sowohl Silikon- als auch Latexprodukte verwandten.

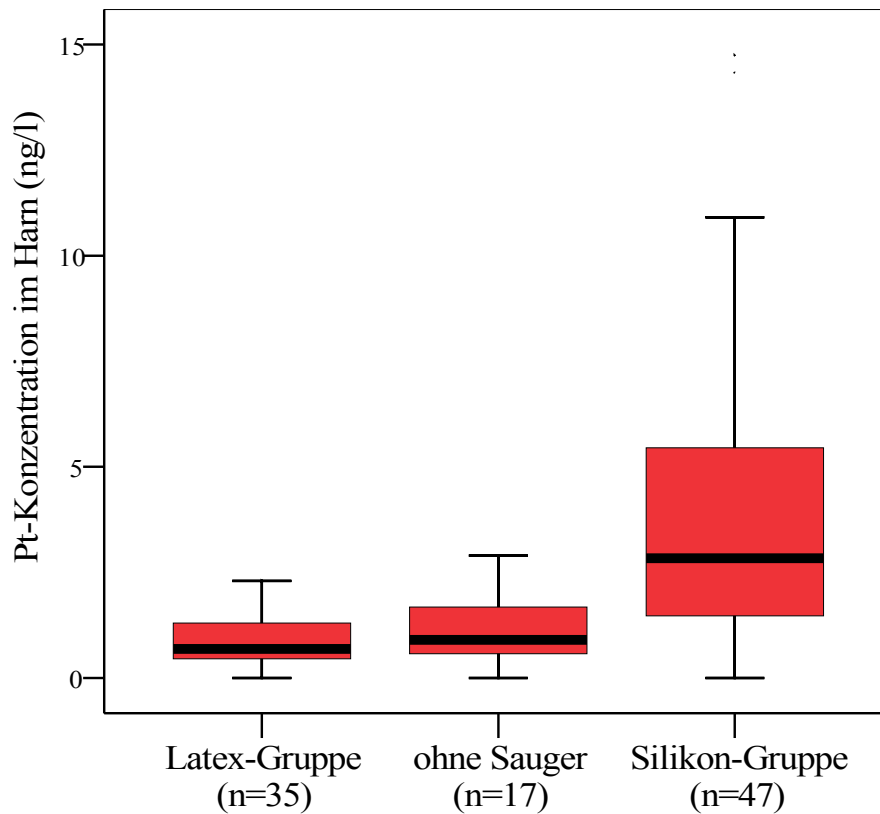
4.5 Platinkonzentration im Urin der untersuchten Kinder in Abhängigkeit von den Sauggewohnheiten

4.5.1 Platinkonzentration im Urin der untersuchten Kinder in Abhängigkeit vom Saugermaterial

Das Bio-Monitoring der Probanden zeigte, dass die Verwendung von Silikon-Saugern höhere Platinkonzentrationen im Vergleich zur Verwendung von Latex-Saugern bzw. keinerlei Saugern verursacht (Abb.3). In der Silikon-Gruppe wurden Platinausscheidungen im Urin zwischen < Nachweisgrenze und 34,9 ng/l mit einem Median von 2,8 ng/l festgestellt.

Die Mediane der Platinausscheidung in der Latex-Gruppe mit 0,69 ng/l und in der Gruppe ohne Sauger mit 0,90 ng/l dürften auf die Hintergrundbelastung mit Platin zurückzuführen sein. Eine Quantifizierung der Aufnahmepfade wurde anamnestisch und statistisch versucht.

Abb.3 Bio-Monitoring der Kinder ohne und mit Kontakt von
Silikon- bzw. Latexerzeugnissen



4.5.2 Platinkonzentration im Urin der Kinder in Abhängigkeit von der Saugintensität

Die Saug- bzw. Nuckelintensitäten der Kinder waren sehr unterschiedlich. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Nuckelintensität, d. h. dem Gebrauch von Flaschen- und Beruhigungssaugern und der Urin-Platinkonzentration festgestellt werden. Für die Nuckelintensität wurden Zahlenwerte von 1 bis 5 (niedrige bis hohe Intensität) vergeben.

Entsprechend den Angaben der Eltern verwendete ein Teil der Kinder keinen Beruhigungssauger, bzw. nur zum Einschlafen. Ein anderer Teil der Kinder benutzte den Sauger stets, also auch während des Schlafens sowie zur Beruhigung während der

Wachphasen. Diesen Häufigkeiten wurden Zahlenwerte zugeordnet, welche mit den Zahlenwerten für die Verwendung der Flaschensauger einen Intensitätswert bildeten.

Diese Intensitätswerte fanden in der folgenden Aufstellung Anwendung (Tab.5).

Tab..5 Mediane der Platinkonzentration im Urin der Kinder der Silikon-Gruppe in Abhängigkeit von der Nuckelintensität

Nuckelintensität	1	2	3	4	5
Probandenzahl	9	21	9	7	1
Pt-Konzentration (ng/l)	1,3	3,6	2,8	2,4	14,3

4.5.3 Platinkonzentration im Urin der untersuchten Kinder in Abhängigkeit von deren Zahnstatus

Bei den in-vitro Versuchen wurde festgestellt (siehe 4.12), dass der Zerkleinerungsgrad der Materialien die Platinfreisetzung beeinflusst. Dies ließ den Schluss zu, dass der Zahnstatus der Kinder und somit eine mechanische Beanspruchung des Saugers einen Einfluss auf den Grad der Platinfreisetzung haben könnte. Die Untersuchungen zeigten einen tendenziellen Einfluss der Zähne auf die Urin-Platinkonzentration. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Platinfreisetzung und der Anzahl der kindlichen Zähne konnte aber nicht festgestellt werden (Tab.6).

Tab. 6 Platinkonzentration (ng/l) in Abhängigkeit von der mechanischen Beanspruchung
des Silikon-Saugers durch die Zähne

	Mittelwert Platinkonzentration
Kinder mit Zähnen (n = 22)	3,13 ng/l
Kinder ohne Zähne (n = 25)	2,48 ng/l

4.6 Platinkonzentration im Urin der untersuchten Kinder in Abhängigkeit vom Alter

Es konnte keine signifikante Abhängigkeit der Urin-Platinkonzentration vom Alter des Kindes nachgewiesen werden.

Im Vergleich der Silikon- mit den Kontrollgruppen fiel auf, dass tendenziell die Altersgruppe um 18 Monate die niedrigste Platinkonzentration aufwies (Tab.7).

Tab.7 Mittelwerte der Urin-Platinkonzentrationen [ng/l] aller untersuchten Kinder in Abhängigkeit vom Alter

Gruppe	1 Monat		6 Monate		12 Monate		18 Monate	
	ng/l	n	ng/l	n	ng/l	n	ng/l	n
Silikon-Gruppe	4,46	7	8,14	15	5,0	16	3,12	9
Latex-Gruppe	1,30	2	0,87	15	2,22	6	1,04	12
ohne Sauger	1,27	3	1,02	8	2,12	3	0,40	3

4.7 Platinkonzentration im Urin der untersuchten Kinder in Abhängigkeit vom Geschlecht

Die Platinkonzentration im Urin der Silikon-Gruppe war bei den männlichen Probanden (n = 30) geringfügig niedriger, als bei weiblichen Probanden (n = 17). Ein signifikanter Unterschied fand sich nicht (Tab.8).

Tab. 8 Mittelwerte der Urin-Platinkonzentrationen [ng/l] aller untersuchten Kinder in Abhängigkeit vom Geschlecht

Gruppe	Geschlecht		männlich		weiblich	
			ng/l	n	ng/l	n
Silikon-Gruppe			4,46	30	8,14	17
Latex-Gruppe			1,30	23	0,87	12
ohne Sauger			1,27	12	1,02	5

4.8 Platinkonzentration im Urin der untersuchten Kinder in Abhängigkeit von der Verkehrsbelastung

Die untersuchten Kinder wurden entsprechend den anamnestischen Angaben der Eltern bzw. ihren Wohnverhältnissen den Gruppen mit geringer, mittlerer und starker Verkehrsbelastung zugeordnet. Kinder, die einer starken Verkehrsbelastung ausgesetzt waren, wiesen deutlich höhere Platinkonzentrationen auf, als Kinder mit geringerer Belastung. Es war allerdings kein signifikanter Einfluss der Verkehrsbelastung auf die Urin-Platinkonzentration nachweisbar.

Tab.9 zeigt auch, dass bei geringer und mäßiger Verkehrsbelastung die Urin-Platinkonzentration nahezu keinen Unterschied aufwiesen.

Tab. 9 Mediane Platinkonzentration [ng/l] in Abhängigkeit von der Verkehrsbelastung

Verkehrsbelastung	gering		mäßig		stark	
Gruppe	[Pt]	n	[Pt]	n	[Pt]	n
Silikon-Gruppe	1,94 ng/l	11	1,93 ng/l	14	3,71 ng/l	22
Kontrollkollektiv (Latex-Gruppe / Gruppe ohne Sauger)	1,23 ng/l	14	0,92 ng/l	18	2,15 ng/l	20

4.9 Platinkonzentration im Urin gestillter Kinder in Abhängigkeit von der Anzahl mütterlicher Zahngoldfüllungen

Für die in Tab.10 aufgeführten Urin-Platinkonzentrationen wurden alle 39 gestillten Kinder des gesamten Kollektivs berücksichtigt. Elf dieser Kinder gehörten zur Silikon-Gruppe. In keiner Gruppe fanden sich signifikante Unterschiede der Platinkonzentrationen als Ausdruck einer Abhängigkeit von Gold-Zahnfüllungen der Mutter. Die höhere Platinkonzentration von 8,87 ng/l bei vorhandener Zahngoldfüllung der Mutter in der Silikon-Gruppe stützte sich auf nur einen Probanden.

Es wurde keine Korrelation der Platinkonzentration zur Anzahl der Zahnfüllungen deutlich. So fanden sich für Kinder, deren Mütter eine bzw. neun Goldfüllungen aufwiesen, ähnliche Platinkonzentrationen von 0,67 ng/l bzw. 0,46 ng/l. Dagegen betrug die Platinkonzentration bei Kindern, deren Mütter drei Goldfüllungen besaßen 2,3 ng/l. Es ließ sich kein Zusammenhang zur Stillhäufigkeit herstellen.

Für 10 Kinder des gestillten Kollektivs lagen keine Angaben über die Zahnfüllungen der Mütter vor.

Tab.10 Einzelwerte der Platinkonzentration [ng/l] im Urin gestillter Kinder in Abhängigkeit vom Vorhandensein mütterlicher Dentallegierungen

Mütterliches Zahngold	vorhanden		nicht vorhanden		keine Angaben	
	[Pt]	n	[Pt]	n	[Pt]	n
alle gestillten Kinder	1,05 ng/l	14	1,23 ng/l	18	1,38 ng/l	7
gestillte Kinder der Silikon-Gruppe	8,87 ng/l	1	1,57 ng/l	7	3,78 ng/l	3

4.10 Auftreten von Allergien bei Kindern in Bezug zur Platinkonzentration

Das gesamte Untersuchungskollektiv wurde aufgrund anamnestischer Angaben in die Gruppen mit keiner, geringer oder deutlicher Allergieausprägung bzw. familiärer Vorbelastung eingeordnet. Von besonderem Interesse war dabei die Silikon-Gruppe.

Im Kollektiv der Silikon-Gruppe fanden sich insgesamt 11 Kinder mit einer Allergieanamnese. Davon wiesen zwei Kinder eine deutliche und zwei Kinder eine mäßige Allergieausprägung auf. Sieben Kinder des Kollektivs waren bereits familiär vorbelastet. Die übrigen 36 Kinder wiesen bis zum Erhebungszeitpunkt keine Allergien auf. Die Platinkonzentrationen unterschieden sich tendenziell, aber nicht signifikant.

Dagegen hatte keines der Kinder in der Latex-Gruppe bzw. Gruppe ohne Saugerkontakt eine positive Allergieanamnese (Tab.11).

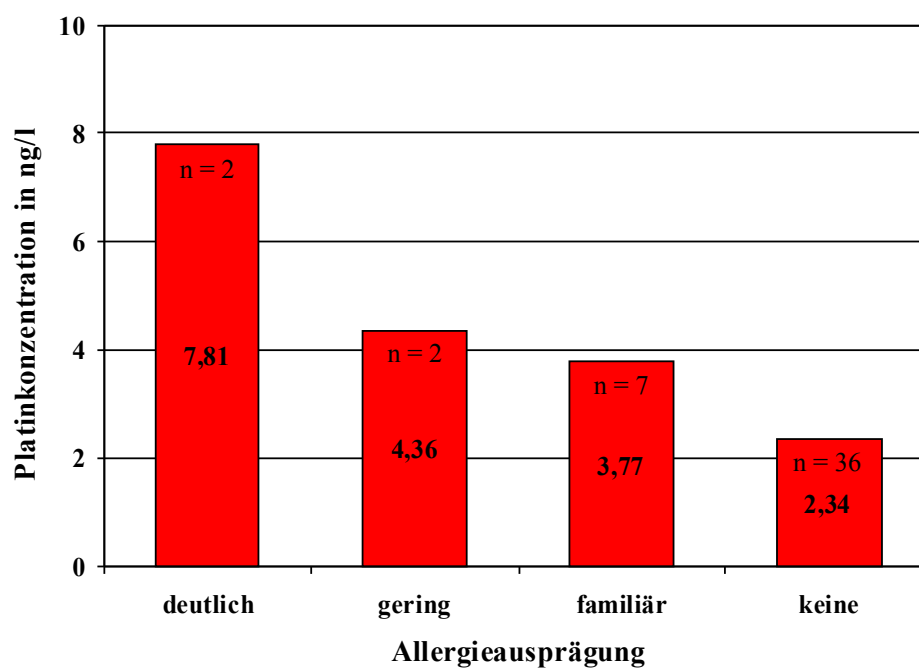
Die Kinder mit allergischen Reaktionen litten vorrangig an Nahrungsmittelallergien, hauptsächlich Kuhmilchproteinallergie.

Tab.11 Allergieausprägung in Bezug zur Platinkonzentration [ng/l]

Gruppe	Silikon-Gruppe		Kontrollkollektiv	
	[Pt] in ng/l	n	[Pt] in ng/l	n
deutlich	7,80	2	--	0
gering	4,36	2	0,90	5
ohne	2,34	36	0,69	38
familiäre Belastung	3,77	7	0,66	9

In Abb.4 wurden nur die Kinder der Silikon-Gruppe berücksichtigt. Die Bezugnahme der Ergebnisse zu den anamnestischen Angaben der Eltern lassen zur Allergieausprägung keinen signifikanten Zusammenhang erkennen.

Abb.4 Allergieausprägung der untersuchten Kinder in Bezug zur Platinkonzentration [ng/l]



4.11 Einzelfallbetrachtungen

Ziel dieser Analyse sollte es sein, bisher beschriebene tendenzielle Einflüsse insbesondere von Lebensgewohnheiten der Kinder in ihren Familien anhand von Einzelfällen zu betrachten.

4.11.1 Einzelfallbetrachtungen zur Platinkonzentrationen im Urin am Beispiel von Geschwistern

Das erste Geschwisterpaar waren zwei Brüder, die zum Untersuchungszeitpunkt jeweils 9 und 28 Monate alt waren. Beide verwendeten Latexprodukte als Beruhigungssauger, Flaschensauger wurden nicht verwendet. Beide waren zwei möglichen Einflussfaktoren ausgesetzt: starker Verkehrsbelastung sowie mütterlichen Edelmetallfüllungen.

Das jüngere Kind wurde zum Untersuchungszeitpunkt noch gestillt, das Ältere bis zum 10. Lebensmonat. Bei beiden Kindern konnten im Urin Platinkonzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze gemessen werden. So fanden sich Platinkonzentrationen von 10,39 ng/l beim jüngeren und 2,30 ng/l im Urin des älteren Kindes. Da die Nachweisgrenze bei beiden Kindern deutlich überschritten wurde, war zu vermuten, dass insbesondere die Umweltbelastung einen Einflussfaktor darstellte. Die deutlich höhere Urin-Platinkonzentration des jüngeren –noch gestillten- Kindes wies auf den Einfluss der mütterlichen Platinbelastung durch entsprechende Zahnfüllungen hin.

Das zweite Geschwisterpaar waren männliche Zwillinge im Alter von 6 Monaten. Beide Kinder wuchsen unter gleichen Bedingungen auf. Es fand sich lediglich ein Unterschied im verwendeten Saugermaterial. Um die Beruhigungs- bzw. Flaschensauger für die Kinder zu unterscheiden, verwendeten die Eltern für das eine Kind ausschließlich Latexprodukte und für das andere ausschließlich Silikonprodukte. Erwartungsgemäß wies das Kind unter Verwendung von Silikonprodukten eine deutlich höhere Platinbelastung auf, es fand sich eine Urin-Platinkonzentration von 1,94 ng/l. Dagegen war bei dem Zwillingsbruder (Latex-Gruppe) kein Platin im Urin nachweisbar.

Beim dritten Geschwisterpaar handelte es sich um zwei Brüder im Alter von 1 und 36 Monaten. Beide Kinder wiesen eine ähnlich hohe Platinkonzentration im Urin auf: 1,22 ng/l und 1,26 ng/l. Dabei wurden anamnestisch folgende Besonderheiten erhoben: Das jüngere Kind verwendete weder Flaschen- noch Beruhigungssauger. Es wurde allerdings von der Mutter gestillt, wobei die Mutter zahlreiche Goldlegierungen als Zahnfüllungen besaß. Diese Zahnfüllungen bestanden während der Stillzeit beim älteren Kind noch vollständig aus Amalgam. Das ältere Kind verwendete zum Untersuchungszeitpunkt noch einmal täglich eine Silikonflasche. Bis vor 16 Monaten benutzte das ältere Kind auch einen Silikon-Beruhigungssauger.

In diesem Fall schienen zwei unterschiedliche Faktoren von Bedeutung zu sein: Das ältere Kind wies möglicherweise aufgrund der langfristigen und noch andauernden Nutzung des Flaschen-Silikonsaugers eine Urin-Platinkonzentration deutlich oberhalb der Nachweisgrenze auf. Die Urin-Platinkonzentration des jüngeren Kindes lag vermutlich aufgrund zahlreicher mütterlicher Zahngoldfüllungen ebenfalls deutlich oberhalb der Nachweisgrenze.

4.11.2 Einzelfallbetrachtungen zur Platinkonzentration im Urin am Beispiel eines Kindes im Verlauf

Das Kind wurde jeweils im Alter von 2 und 8 Monaten untersucht. Es kam aus einer geringfügig verkehrsbelasteten Umgebung, die Mutter hatte keine Edelmetall-Zahnfüllungen. Zwischen dem ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt änderten sich nur die Sauggewohnheiten; die anderen Lebensumstände blieben stabil. Zum ersten Untersuchungszeitpunkt wurde das Kind fast vollständig gestillt und bekam seit einem Zeitraum von etwa 6 Wochen gelegentlich abends Milchnahrung aus einer Flasche mit einem Silikonsauger. Als Beruhigungssauger wurde ein Produkt aus Latex verwendet. Die gemessene Platinkonzentration betrug 1,57 ng/l bei einem Kreatininwert von 0,11 g/l.

Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt betrug die Platinkonzentration 5,54 ng/l bei einem Kreatininwert von 0,17 g/l. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Kind nicht mehr gestillt, dafür aber mit Brei, Milch und Tee ernährt. Das Kind benutzte etwa 5- bis 6mal täglich einen Silikonflaschensauger. Als Beruhigungssauger wurde weiterhin das Latexprodukt verwendet.

Es änderte sich lediglich die Häufigkeit, mit der ein Silikonflaschensauger verwendet wurde. Dabei trat eine signifikante Erhöhung der Urin-Platinkonzentration auf. Dies ließ darauf schließen, dass die Saugintensität, in diesem Falle die Häufigkeit der Flaschennahrung, zu einer Zunahme der Platinkonzentration im Körper des Kindes führte.

4.11.3 Einzelfallbetrachtung zum möglichen Einfluss der Silikon-Stillhilfe

Die Silikon-Stillhilfe, auch „Brusthütchen“ genannt, wird vor allem von Müttern mit Hohlwarzen verwendet, um besonders in der Anfangszeit dem Baby das Trinken an der Brust zu erleichtern bzw. zu ermöglichen.

Im Kollektiv dieser Studie fand sich nur ein Kind, das auf diese Weise gestillt wurde. Es handelt sich dabei um einen einmonatigen Jungen, der zwei Wochen lang vollständig gestillt wurde. Zum Untersuchungszeitpunkt wurde er zusätzlich mit der Flasche (Silikonsauger) ernährt. Einen Beruhigungssauger –Latex und Silikon im Wechsel- benutzte er sehr selten. Die Mutti besaß Zahngoldfüllungen. Außerdem lebte das Kind in einer stark verkehrsbelasteten Umgebung. Aufgrund des Alters könnte die Verkehrsbelastung eine untergeordnete Rolle spielen. Die Spontanurinprobe wies einen Platiningehalt von 8,873 ng/l bei einer Kreatininkonzentration von 0,09 g/l auf. Dieser sehr deutlich über der Nachweisgrenze liegende Platinwert lässt die Vermutung zu, dass mehrere Faktoren eine Rolle spielen könnten, die bedeutenste Einflussgröße ist hier wahrscheinlich der Flaschensauger bzw. die Stillhilfe. Da das Kind bei jeder Nahrungsaufnahme mit Silikon in Kontakt kommt. Die Zahnfüllungen könnten von untergeordneter Bedeutung sein, da nur noch teilweise gestillt wird.

4.11.4 Einzelfallbetrachtungen zu Urin-Kreatininkonzentrationen

am Beispiel einiger Kinder im Verlauf

Aus dem gesamten Kollektiv wurden drei Kinder ausgewählt, die im Verlauf je zweimal untersucht wurden.

Das erste Kind wurde im Alter von 8 und 11 Monaten untersucht. Es handelte sich dabei um ein Kind der Silikon-Gruppe. Im Alter von 8 Monaten wies das Kind eine Urin-Kreatininkonzentration von 0,11 g/l auf, im Alter von 11 Monaten betrug die Konzentration 0,20 g/l..

Das zweite Kind gehörte ebenfalls zur Silikon-Gruppe und wurde jeweils im Alter von 2 und 8 Monaten untersucht. Es handelte sich dabei um das bereits unter 4.11.2 erwähnte Kind. Auch hier trat eine Erhöhung der Urin-Kreatininkonzentration mit zunehmendem Alter auf.

Das dritte Kind stammte aus der Gruppe ohne Silikon- oder Latexkontakt. Die Urinproben wurden jeweils im Alter von 5 und 10 Monaten gewonnen. Auch hier stieg die Kreatininkonzentration des Urins von 0,09 g/l auf 0,17 g/l an.

Jedes dieser Kinder zeigte eine deutliche Veränderung der Urin-Kreatininkonzentration.

Diese Ergebnisse deuteten auf eine Abhängigkeit des Kreatinins im Urin vom Alter hin.

4.12 Extraktionsuntersuchungen in-vitro mit künstlichem Speichel und Testlösung

Durch in-vitro-Versuche wurde die Freisetzung von Platin aus Silikonmaterialien eindeutig nachgewiesen. Es wurden Freisetzungsraten für die untersuchten Silikonprodukte von 0,1 bis 0,6 mg Pt/kg Silikon in den ersten 24 Stunden festgestellt. Unterschiede im Extraktionsverhalten von Platin im künstlichen Speichel und Testlösung ergaben sich nicht. Von größerer Bedeutung erwies sich die Vorbehandlung der Sauger durch Auskochen sowie die unterschiedliche mechanische Zerkleinerung. So wurde in ausgekochten Silikonprodukten nur noch ein 20stel der Platinkonzentration im Vergleich zu unausgekochten Produkten gefunden (Tab.12). Das lässt die Vermutung zu, dass sich aus älteren Saugern aufgrund des häufigen Auskochens weniger Platin herauslöst.

Aus halbierten Saugern löste sich weniger Platin als aus mehrfach zerschnittenen (Tab.13).

Eine mechanische Beanspruchung durch Zähne könnte zu einer erhöhten Platinaufnahme führen.

Tab.12 Extraktionsuntersuchungen eines zerkleinerten Silikonsaugers mit Testlösung
nach BGV; 24h, 38°C in Abhängigkeit vom Auskochen (5 min)

Sauger	Platin (mg/kg Silikon)
unausgekocht	1,110
ausgekocht	0,058

Tab.13 Extraktionsuntersuchungen eines zerkleinerten Silikonsaugers mit Testlösung
nach BGV; 24h, 38°C in Abhängigkeit von mechanischer Zerkleinerung

Sauger	Platin (mg/kg Silikon)
halbiert	0,368
mehrfach zerschnitten	0,590

5 Diskussion

5.1 Auswahl der Probanden

Es sollte die Platinfreisetzung aus handelsüblichen Silikonsgaugern untersucht werden. Aus diesem Grund wurden Säuglinge und Kleinkinder, die diese Sauger verwendeten, als Kollektiv ausgesucht. Als Kontrollgruppe dienten Kinder der gleichen Altersklassen, die jedoch ausschließlich Latexsauger bzw. keinerlei Sauger verwendeten. Die Materialwahl wurde durch die Eltern bestimmt.

Die Silikon-Gruppe entspricht in der Alters- als auch Geschlechtsverteilung der Kontrollgruppe. So ist davon auszugehen, dass die Untersuchungsergebnisse in den Gruppen untereinander vergleichbar sind.

Die untersuchten Kinder kamen aus Jena bzw. der näheren Umgebung und stammen aus dem Patientengut einer kinderärztlicher Gemeinschaftspraxis sowie aus dem Patientengut der poliklinischen Sprechstunde der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Dabei erfolgte die Auswahl der Kinder zufällig und im Rahmen der regelmäßigen Vorsorge- und Impftermine. Aktuell erkrankte Kinder wurden somit nicht in das Kollektiv aufgenommen wurden. Nierenkranke Kinder wurden anhand anamnestischer Angaben ausgeschlossen.

5.2 Kreatininbestimmung im Säuglings- und Kleinkindalter

Um die Aussagefähigkeit der gemessenen Platinkonzentrationen einzelner Spontanurinproben zu validieren, wurden die Kreatininkonzentrationen der individuellen Urinproben bestimmt. Dabei zeigte sich eine tendenzielle Alters-, aber keine Geschlechtsabhängigkeit. Diese Ergebnisse stimmen mit denen der Literatur (MATOS et al. 1999) überein. Aufgrund der relativen Nierenunreife der Probanden (EKBLAD 1987, MATOS et al. 1998, GUIGNARD and DRUKKER 1999, DRUKKER and GUIGNARD 2002, HOLTBACK and APERIA 2003) sowie der Verwendung von Spontanurinproben und damit gegebener Schwankungsbreite wurden in dieser Studie jedoch die Urin-Kreatininkonzentrationen nicht als Bezugsgröße verwendet.

Die Entscheidung für das Verwenden von Spontanurinproben wurde aus verschiedenen Gründen getroffen:

Einerseits wurden in Studien zur kindlichen renalen Ausscheidung Spontanurinproben verwendet (KARLSSON et al. 1979, PENIDO et al. 2002). Andererseits hätte Sammelurin zuverlässig nur unter stationären Bedingungen gewonnen werden können. Diese Methode hätte folgende Nachteile gehabt: Das Kollektiv der stationären Kinder wird vorrangig durch erkrankte Kinder gebildet. Außerdem ist eine Sammeluriningewinnung besonders im Säuglingsalter mit einem erheblichen logistischen Aufwand sowie Stress für das Kind verbunden. Dies wäre für die Zwecke dieser Studie nicht zu rechtfertigen.

5.3 Platinkonzentrationen im Urin der Kinder

Ein Vergleich der Silikon-Gruppe mit den Kontrollgruppen

Die Abb.3 zeigt einen deutlichen Unterschied der gemessenen Platinkonzentration in Abhängigkeit vom jeweiligen Saugermaterial. Dabei wurde deutlich, dass Kinder, die Silikon-sauger verwendeten, einen signifikant höheren Platingehalt des Urins aufwiesen, als Kinder, die andere oder keine Saugermaterialien verwendeten.

Somit ist das in Silikon-saugern enthaltene Platin als bioverfügbar anzusehen.

Unterschiedliche Sauger führten zu unterschiedlichen Platingehalten im Urin. Ein genereller Unterschied zwischen den einzelnen Typen schien nicht gegeben zu sein.

Dass auch die Kontrollgruppen eine mediane Platinkonzentration deutlich über der Nachweisgrenze aufwiesen, ließ darauf schließen, dass neben dem Saugermaterial auch andere Einflussfaktoren von Bedeutung sind. Dazu zählen die Saugintensität, mütterliche Zahngoldfüllungen sowie Verkehrsbelastung. Diese Faktoren werden im Folgenden näher betrachtet.

5.4 Platinkonzentration im Urin der Kinder in Abhängigkeit vom Produkt

Es konnte gezeigt werden, dass Platin in relativ großen Mengen in Silikon-Saugern enthalten und für den kindlichen Organismus bioverfügbar ist.

Eine Aussage zum jeweiligen Saugertyp war nicht möglich. Die Kinder verwendeten in der Regel Beruhigungs- und verschiedene Flaschensauger gleichzeitig. Die Sauger für Tee als auch für Milch oder Brei weisen unterschiedliche Lochung bzw. Porengröße auf, eine unterschiedliche Platinaufnahme scheint daher denkbar. Da auch die in-vitro-Untersuchungen zeigten, dass eine unterschiedliche Zerkleinerung des Saugers und damit unterschiedlicher Oberflächenvergrößerung zu unterschiedlicher Platinfreisetzung führt (vgl. Tab.13).

Die in-vitro-Versuche machten deutlich, dass aus den Produkten verschiedener Hersteller auch unterschiedliche Mengen an Platin gelöst werden konnten. Die Ursachen hierfür liegen möglicherweise im Folgenden:

Verschiedene Herstellungsverfahren bedingen möglicherweise unterschiedliche Mengen von verwendetem Platin.

Unterschiedliche Chargen des gleichen Herstellers könnten unterschiedliche Platin-Konzentrationen enthalten.

Durch Nachbehandlung, wie z. B. Auskochen, kann der Platingehalt reduziert werden.

5.5 Platinkonzentration in Abhängigkeit von der Saugintensität

Die Vermutung, dass Kinder, die ständig einen Silikonsauger verwendeten, eine höhere Platinkonzentration aufweisen müssten als Kinder, die nur ein- bis zweimal pro Tag einen Sauger benutzen, bestätigte sich nicht. Die deutlich erhöhte Platinkonzentration bei der Saugintensität „5“ (vgl. Tab.5) ist auf nur einen Probanden zurückzuführen und damit nicht repräsentativ.

Mögliche Fehlerquellen könnten ungenaue Angaben der Eltern zur Häufigkeit des Saugens sein. Viele Eltern scheuen sich, häufige Anwendung von Flaschen- oder Beruhigungssaugern zuzugeben, anderen ist der ständige Gebrauch nicht bewusst.

Des Weiteren ist anzunehmen, dass aus einem Sauger mit zunehmender Verwendungsdauer weniger Platin herausgelöst wird. Das wiederum bedeutet, dass häufiges Nutzen eines alten Saugers u. U. zu geringerer Platinbelastung führen kann als die vergleichsweise seltenere Verwendung eines neuen Saugers. Außerdem ist davon auszugehen, dass die Sauger aus hygienischen Gründen regelmäßig ausgekocht wurden; demzufolge wird aus diesen Saugern im Verlauf weniger Platin aufgenommen (vgl. Kap. 4.12).

Es sollte außerdem berücksichtigt werden, dass die allgemeine Hintergrundbelastung durch andere mögliche Einflussfaktoren, wie beispielsweise die Verkehrsbelastung, eine Abschätzung der Einflussgröße „Saugintensität“ erschwert.

5.6 Platinkonzentration im Urin der Kinder in Abhängigkeit von deren Zahnstatus

Es war anzunehmen, dass die mechanische Belastung eines Beruhigungs- oder Flaschensaugers bei Kindern mit Zähnen größer ist, als bei zahnlosen Kindern.

Deshalb wurden im Labor folgende in-vitro-Versuche durchgeführt (siehe 4.12):

Es wurden häufig verwendete Beruhigungssauger ausgesucht, unterschiedlich zerkleinert und die Platinkonzentrationen in deren Extraktionslösungen bestimmt. Dabei ließen sich bei den mehrfach zerteilten Saugerstücken deutlich höhere Platinkonzentrationen messen, als bei den nur halbierten Saugern (Tab.12).

Parallel wurde mittels der Fragebögen der Zahnstatus der Kinder erhoben. Für die Untersuchungen waren die Kinder der Silikon-Gruppe von besonderer Bedeutung. Dabei konnte das Kollektiv in Kinder mit bereits vorhandenen Zähnen ($n = 22$) und Kinder ohne Zähne ($n = 25$) unterteilt werden (Tab.6). Die Platinkonzentrationen unterschieden sich nicht signifikant. Eine Tendenz war jedoch erkennbar. Die Anzahl der Zähne waren für die Herauslösung des Platins nicht von Bedeutung. Für zuverlässigere Aussagen war es notwendig, neben dem Zahnstatus gleichzeitig die Saugintensität zu berücksichtigen. In den Einzelfallbetrachtungen wurde dieser Gesichtspunkt berücksichtigt (4.11.1 bis 4.11.3).

5.7 Platinkonzentration im Urin der Kinder in Abhängigkeit von deren Alter und Geschlecht

Hier zeigte sich ebenfalls keine signifikante Abhängigkeit der Urin-Platinkonzentration vom Alter bzw. Geschlecht des Kindes. Auffallend war jedoch, dass die Altersgruppe um 18 Monate tendenziell die niedrigste Platinkonzentration aufwies. Möglicherweise ist dies auf die Ausreifung der Nierenfunktion zurückzuführen. Die fehlende Geschlechtsabhängigkeit entsprach den Erwartungen, da im Kindesalter die renale Ausscheidungsfunktion nicht geschlechtsabhängig ist (MATOS et al. 1999).

5.8 Abhängigkeit der Platinkonzentration im Urin der Kinder von der Verkehrsbelastung

Entsprechend den Wohnverhältnissen wurde das gesamte Kollektiv in Gruppen geringer, mäßiger und starker Verkehrsbelastung eingeordnet. Es erfolgte eine Analyse der Platinkonzentrationen in Abhängigkeit von der Verkehrsbelastung. In der Literatur fanden sich Angaben über deutlich erhöhte Urin-Platinkonzentrationen bei beruflich exponierten Personen (BEGEROW et al. 1998, FARAGO et al. 1998, SCHIERL et al. 1998a, MERGET and ROSNER 2001). Erhöhte Werte wurden vor allem bei Verkehrspolizisten und Straßenbauarbeitern nachgewiesen. Auch in Pflanzen sowie der Luft in verkehrsbelasteten Regionen fanden sich messbare Platinkonzentrationen. Als hauptsächliche Ursache hierfür wurde die Platinemission durch Autoabgaskatalysatoren genannt (ALT et al. 1993, BEGEROW et al. 1998).

Daraus wurde für diese Arbeit die Vermutung abgeleitet, dass Kinder, die starker Verkehrsbelastung ausgesetzt sind, höhere Platinkonzentrationen aufweisen könnten, als Kinder mit geringerer Exposition.

Diese Studie ließ einen tendenziellen Einfluss erkennen (Tab.9). Ein Vergleich der Silikon-Gruppe mit der Kontrollgruppe bzw. die Beobachtung des Gesamtkollektivs zeigte in der Gruppe der stark verkehrsbelasteten Kinder leicht erhöhte Platinkonzentrationen. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Zu dieser Frage sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden, da die Ergebnisse in der vorliegenden Untersuchung nur auf anamnestischen Angaben der Eltern beruhen. Dabei müssten gezielt Gruppen der Verkehrsbelastung nach den umweltmedizinisch gemessenen Platinkonzentrationen der Luft gebildet und ausgewertet werden.

Da die Zuordnung zu den entsprechenden Gruppen nur anhand der Wohnsituation erfolgte, sind zu dieser Einflussgröße weitere Untersuchungen notwendig, die gezielt die Platinkonzentration der Luft umweltmedizinisch messen und auswerten.

5.9 Einfluss der Zahngoldfüllungen der Mütter auf die Urin-Platinkonzentration gestillter Kinder

Diese Untersuchung bezog sich auf 39 gestillte Kinder. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Platinkonzentrationen gestillter und denen nicht-gestillter Kinder aufgezeigt werden. Nur ein gestilltes Kind der Silikongruppe mit mütterlichen Zahngoldfüllungen wies eine deutlich höhere Platinkonzentration auf. Aufgrund der geringen Fallzahl lässt sich daraus keine allgemeingültige Aussage ableiten. Auch das Missverhältnis zwischen Anzahl mütterlicher Edelmetall-Zahnfüllungen und Urin-Platinkonzentration der Kinder ließ sich nicht durch die Stillhäufigkeit erklären. Diese Ergebnisse ließen den Schluss zu, dass andere Einflussfaktoren zu berücksichtigen sind.

In der Literatur wurde eine Abhängigkeit der menschlichen Urin-Platinkonzentration von dem Vorhandensein von Zahngoldfüllungen beschrieben (PHILLIPEIT und ANGERER 1999, SCHIERL 2001, HERR et al. 2003). Eine Passage des Platins durch die Muttermilch des menschlichen Organismus scheint denkbar. Es liegen mehrere Untersuchungen zur Schwermetallbelastung humaner Muttermilch vor. Eine Platinbelastung wurde dabei noch nicht untersucht bzw. nachgewiesen (SCHRAMMEL et al. 1988a und 1988b, KRACHLER et al. 1999b und 2000). Tierexperimentelle Untersuchungen sowie Untersuchungen an schwangeren Frauen, die eine Chemotherapie mit Platinverbindungen erhielten, führten zu Überlegungen einer transplazentaren Platinpassage bzw. einer Passage per Muttermilch (EDER und KIRCHGEßNER 1997, GEBEL et al. 1997, PASCUAL et al. 2001).

Der Nachweis einer inneren Platinbelastung gestillter Kinder wurde noch nicht geführt.

5.10 Auftreten von Allergien bei Kindern mit Kontakt zu Silikonprodukten

Die Untersuchungen konnten einen tendenziellen Zusammenhang zwischen der gemessenen Platinkonzentration und der Allergieausprägung bei den untersuchten Kindern nachweisen.

Der Grund für die spezielle Suche nach Allergien im Untersuchungskollektiv basierte auf den Ergebnissen mehrerer Arbeiten. So wurde wiederholt bestätigt, dass beruflich Platin-exponierte Personen signifikant häufiger Allergien aufwiesen, als vergleichbare Kollektive, die als nicht-exponiert galten (BOLM-AUDORFF et al. 1992, CALVERLEY et al 1995, NIEZBORALA and GARNIER 1996, MERGET et al 1998b).

Diese Resultate veranlassten zu der Annahme, dass Kinder mit Platinexposition durch Silikonsauger möglicherweise Allergien entwickeln könnten. Dabei sind allerdings zwei Fakten zu berücksichtigen:

Die innere Platinkonzentration der Kinder ist vielfach geringer und nicht vergleichbar mit der durch die berufliche Exposition verursachte Platinkonzentration von Raffineriearbeitern.

Die allergischen Reaktionen werden durch hohe Expositionsdosen mit Platinsalzen hervorgerufen. Kinder kommen durch Sauger hingegen nicht in Kontakt mit diesen Verbindungen. Das aus Silikonprodukten resorbierbare Platin ist vermutlich elementar. Ob dieses Platin im Organismus weiterreagiert, wäre noch zu untersuchen (BOGGS 1985, FARAGO et al. 1998, MERGET and ROSNER 2001).

Auch erhöhte Platinkonzentrationen sind nicht prädiktiv für eine Allergieentwicklung (MERGET et al. 2002).

Eine bekannte Neigung zu Allergien stellt keinen Risikofaktor für die Entwicklung einer durch Platinsalze verursachten Allergie dar (MERGET et al. 2000)

Mit den kleinen Fallzahlen dieser Untersuchung und aufgrund des sehr jungen Alters der Kinder ist eine weitere Allergieausprägung aber kaum abzuschätzen. Außerdem basieren die Angaben zur Allergieausprägung vorrangig auf anamnestischen Angaben durch die Eltern.

Im Hinblick auf eine Exposition mit elementarem Platin und die niedrige Expositionsdosis ist bei den Kindern der Silikon-Gruppe jedoch nicht mit einer weiteren Allergieausprägung zu rechnen.

6 Schlussfolgerungen

Die Untersuchungen zeigten, dass die Freisetzung von wahrscheinlich elementarem Platin aus Silikon-Saugern erfolgt und zur Gesamtbelastung der Kinder beiträgt. Zusätzliche herstellerische Maßnahmen zur Expositionsminderung von Platin der Silikonsauger sollten in Erwägung gezogen werden.

Aus dieser Studie ist nicht zu erkennen, dass sich die Platinaufnahme aus Silikon-Saugern nachteilig auf die Gesundheit der betroffenen Kinder auswirkt. Es wurden von keinem der Probanden Beschwerden erfasst bzw. festgestellt, die eindeutig auf die Platinbelastung zurückgeführt werden könnten. Bezogen auf das toxische Wirkungspotential sollte auch deutlich zwischen den unterschiedlichen Expositionskategorien unterschieden werden, d. h. insbesondere zwischen elementarem Platin und Platinsalzen.

Vor allem im Hinblick auf mögliche allergene Wirkungen, die bisher nur von Platinsalzen bekannt sind, besteht aber weiterer Forschungsbedarf.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung ließen weiterhin erkennen, dass eine innere Platinbelastung der Kinder tendenziell auch anderen Einflüssen unterliegt. Als mögliche Faktoren wären die Verkehrsbelastung sowie Edelmetall-Zahnfüllungen von stillenden Müttern zu nennen. Weiterführende Untersuchungen diesbezüglich wären sinnvoll.

7 Literaturverzeichnis

Al-Dahhan J, Stimmeler L, Chantler C, Haycock GB 1988.

Urinary creatinine excretion in the newborn.

Archives of Disease in Childhood, 63: 398-402

Alt F, Bambauer A, Hoppstock K, Mergler B, Tölg G 1993.

Platinum traces in airborne particulate matter. Determination of whole content, particle size distribution and soluble platinum.

Fresenius J Anal Chem, 346: 693-696

Artelt S, Kock H, Nachtigall D, Heinrich U 1998.

Bioavailability of platinum emitted from automobile exhaust.

Toxicol Lett, 96-97: 163-167

Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR 1986.

Use of the time to pregnancy to study environmental exposures.

American Journal of Epidemiology, 124 (3): 470-480

BauA –Ausschuss für Gefahrstoffe 2002.

TRGS 907. Technische Regeln für Gefahrstoffe.

Verzeichnis sensibilisierender Stoffe.

Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Oktober 2002

BauA –Ausschuss für Gefahrstoffe 2004

TRGS 900. Technische Regeln für Gefahrstoffe.

Grenzwerte in der Luft am Arbeitsplatz „Luftgrenzwerte“.

Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Juli/August 2004

Begerow J., Neuendorf J, Turfeld M, Raab W, Dunemann L 1999a.

Long-term urinary platinum, palladium, and gold excretion of patients after insertion of noble-metal dental alloys.

Biomarkers, 4 (1): 27-36

Begerow J, Sensen U, Wiesmüller GA, Dunemann L 1999b.

Internal platinum, palladium, and gold exposure in environmentally and occupationally exposed persons.

Zbl Hyg Umweltmed, 202 (5): 411-424

Begerow J, Wiesmüller GA, Turfeld M, Dunemann L 1998.

Welchen Beitrag liefern Immissionen aus dem Strassenverkehr zur Hintergrundbelastung der Bevölkerung mit Platin und Palladium?

Umweltmed Forsch Prax, 3 (4): 257

Bianchetti M 1992.

Nieren und Urogenitalsystem. In: Amato M. Manual der Neonatologie.

Stuttgart: Thieme-Verlag, 147-150

Bläker F 1997.

Erkrankungen der Nieren, der ableitenden Harnwege und der äußeren Geschlechtsorgane. In: von Harnack GA / Koletzko B. Kinderheilkunde. 10teAuflage, Berlin: Springer-Verlag, 467-491

Boggs PB 1985.

Platinum Allergy.

Cutis, 35: 318-320

Bolm-Audorff U, Bienfait HG, Burkhard J, Bury AH, Merget R, Pressel G,

Schultze-Werninghaus G 1992.

Prevalence of respiratory allergy in a platinum refinery.

Int Arch Occup Environ Health, 64: 257-260

Brandi G, Pantaleo MA, Galli C, Falcone A, Antonuzzo A, Mordenti P, Di Marco MC,

Biasco G 2003.

Hypersensitivity reactions related to oxaliplatin (OHP).

Br J Cancer, 89 (3): 477-481

Brockfeld T 1999.

Berufskrankheiten. In: Brockfeld T. Ökologisches Stoffgebiet.
Bad Wörishofen: Mediscript-Verlag, 213-217

Brubaker PE, Moran JP, Bridbord K and Hueter FG 1975.

Noble metals: a toxicological appraisal of potential new environmental contaminants.
Environ Health Perspect, 10: 39-56

Bünger J 1997.

Der Autoabgaskatalysator aus Sicht der Umwelt- und Arbeitsmedizin
Teil 2: Zytotoxizität und Mutagenität von Metallen der Platinreihe.
Zbl Arbeitsmed, 47: 56-60

Calverley AE, Rees D, Dowdeswell RJ, Linnett PJ, Kielkowski D 1995.

Platinum salt sensitivity in refinery workers: incidence and effects of
smoking exposure.
Occup Environ Med, 52 : 661-666

Calverley AE, Rees D, Dowdeswell RJ 1999.

Allergy to complex salts of platinum in refinery workers: prospective evaluations
of IgE and Phadiatop (R) status.
Clin Exp Allergy, 29: 703-711

Cavaletti G, Boglium G, Crespi V, Marzorati L, Zincone A, Marzola M, Rota S, Galli A,
Tredici P, Tredici G 1997.

Neurotoxicity and ototoxicity of cisplatin plus paclitaxel in comparison to cisplatin
plus cyclophosphamide with epithelial ovarian cancer.
J Clin Onco, 15 (1): 199-206

Cleare M, Hughes EG, Jacoby B, Pepys J 1976.

Immediate (type I) allergic responses to platinum compounds.
Clin Allergy, 6: 183-195

Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG) 1995.

Platinverbindungen (Chlorplatinate). In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe.
Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten.
Lieferung 21, VCH, Würzburg

Dey S, Jain VK 2004.

Platinum Group Metal Chalcogenides –Their synthesis and applications in catalysis
and materials science.
Platinum Met Rev, 48 (1): 16-29

Drukker A, Guignard JP 2002.

Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update.
Curr Opin Pediatr, 14 (2): 175-182.

Eder K, Kirchgeßner M 1997.

Metabolische Dosis-Wirkungs-Beziehungen verschiedener Platin-Verbindungen bei
wachsenden, graviden und laktierenden Ratten.
GSF München, Ökologische Forschung Okt 1997, Abschlusspräsentation:
Edelmetall-Emissionen

Egan PC, Costanza ME, Dodion P, Egorin MJ, Bachur NR 1985.

Doxorubicin and cisplatin excretion into human milk.
Cancer Treat Rep, 69 (12): 1387-1389

Ehrenthal W 1992.

Plausibilitätsbetrachtungen bei der Urinanalytik von Kindern im Alter
von 0 bis 16 Jahren - Das Konzept der Koinzidenzwerte.
Klin Lab Diag, 38: 619-621

Ekblad H 1987.

Postnatal changes in colloid osmotic pressure in premature infants, in healthy infants,
in infants with respiratory distress syndrome and in infants born to mothers with
premature rupture of membranes.
Gynecol Obstet Invest, 24 (2): 95-100

Ensslin AS, Huber R, Pethran A, Rommelt H, Schierl R, Kulka U, Fruhmann G 1997.

Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetic studies.

Int Arch Occup Environ Health, 70 (3): 205-208

Ensslin AS, Pethran A, Schierl R, Kulka U, Fruhmann G 1994.

Urinary platinum in hospital personnel occupationally exposed to platinum –containing antineoplastic drugs.

Int Arch Occup Environ Health, 65 (5): 339-342

Erler M, Herrmann S, Schiele R, Scheidt-Illig R, Bartsch R 2002.

Untersuchungen zur Platinfreisetzung und –aufnahme aus Silikonsaugern im Vergleich zu Latexsaugern unter besonderer Berücksichtigung der inneren Belastung von Kleinkindern.

Dokumentationsband 42. Jahrestagung der Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. 456-458

Farago ME, Kavanagh P, Blanks R, Kelly J, Kazantzis G, Thornton I, Simpson PR, Cook J.M, Delves HT, Hall EMH 1998.

Platinum concentrations in urban road dust and soil and in blood and urine in the United Kingdom.

Analyst, 123: 451-454

Flassbeck D, Pfeleiderer B, Klemens P, Heumann KG, Eltze E, Hirner AV 2003.

Determination of siloxanes, silicon, and platinum in tissues of woman with Silicone gel-filled implants.

Anal Bioanal Chem, 375 (3): 356-362

Gebel T, Lantzsch H, Plessow K, Dunkelberg H 1997.

Genotoxicity of platinum and palladium compounds in human and bacterial cells.

Mutat Res, 389 (2-3): 183-190

Geddes LA, Roeder R 2003.

Criteria for the selection of materials for implanted electrodes.

Ann Biomed Eng, 31(7): 879-890

Gerl A, Schierl R 2000.

Urinary excretion of platinum in chemotherapy-treated long-term survivors of testicular cancer.

Acta Oncol, 39 (4): 519-522

Gil FJ, Fernandez E, Manero JM, Planell JA, Sabria J, Cortada M, Giner L 1995.

A study of the abrasive resistance of metal alloys with applications in dental prosthetic fixators.

Biomed Mater Eng, 5 (3): 161-167

Guignard JP, Drukker A 1999.

Why do newborn infants have a high plasma creatinine?

Pediatrics, 103 (4): p. e49

Harten HU, Nägerl H, Schulte HD 1994.

Statistik für Mediziner.

Weinheim: Chapman & Hall

Heath JR, Wilson HJ 1976.

Abrasion of restorative materials by toothpaste.

J Oral Rehabil, 3 (2): 121-138

Herr CE, Jankofsky M, Angerer J, Küster W, Stilianakis NI, Gieler U, Eikmann T 2003.

Influences on human internal exposure to environmental platinum.

J Expo Anal Environ Epidemiol, 13 (1): 24-30

Hierholzer K, Fromm M 1997.

Funktionen der Niere.

In: Schmidt RF / Thews G. Physiologie des Menschen. 27te Auflage

Berlin: Springer-Verlag , 737-777

Hilliard HE 2004.

Platinum-Group Metals. In: U.S. Geological Survey Publications
U.S. Department of the Interior U.S. Geological Survey Mineral Informations
URL <http://www.platinummetalsreview.com>

Hörl WH 1999.

Nephrologie. In: MLP Innere Medizin.
Stuttgart: Hippokrates-Verlag im Thieme-Verlag, 591-746

Hugger A, Begerow J, Dunemann L, Stüttgen U 2000.

Bestimmung von Platin-, Goldlegierungsbestandteilen im Urin
bei Eingliederung edelmetallhaltiger Dentallegierungen.
Dtsch Zahnärztl Z, 55: 4

Holtbäck U, Aperia A 2003.

Molecular determinants of sodium and water balance during early
human development.
Semin Neonatol, 8 (4): 291-299

Jakubke HD, Jeschkeit H 1985.

Platin. In: Lexikon Chemie. Band 2 / L-Z.
Leipzig: VEB F.A. Brockhaus Verlag, 886-889

Kansu G, Aydin AK 1996.

Evaluation of the biocompatibility of various dental alloys:
Part 2 –Allergenic potentials.
Eur J Prosthodont Restor Dent, 4 (4): 155-161

Karlsson FA, Hardell LI, Hellsing K 1979.

A prospective study of urinary proteins in early infancy.
Acta Paediatr Scand 68: 663-667

Kelman BJ 1979.

Effects of toxic agents on movements of materials across the placenta.

Fed Proc, 38: 2246-2250

Koch P, Baum HP 1996.

Contact stomatitis due to palladium and platinum in dental alloys.

Contact Dermatitis, 34 (4): 253-257

Kopf-Maier P 1983.

Stage of pregnancy-dependent transplacental passage of ^{195m}Pt after
Cis-platinum treatment.

Eur J Cancer Clin Oncol, 19 (4): 533-536

Krachler M, Prohaska T, Koellensperger G, Rossipal E, Stingeder G 2000.

Concentrations of selected trace elements in human milk and in infant formulas
determined by magnetic sector field inductively coupled plasma-mass spectrometry.

Biol Trace Elem Res, 76 (2): 97-112

Krachler M, Rossipal E, Micetic-Turk D 1999a.

Concentrations of trace elements in sera of newborns, young infants and adults.

Biol Trace Elem Res, 68 (2): 121-135

Krachler M, Rossipal E, Micetic-Turk D 1999b.

Trace element transfer from the mother to the newborn –investigations on
Triplets of colostrums, maternal and umbilical cord sera.

Eur J Clin Nutr, 53 (6): 486-494

Kümmerer K 2001.

Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into
wastewater by hospitals in relation to other sources – a review.

Chemosphere, 45 (67): 957-969

Kusy RP 2004.

Clinical response to allergies in patients.

Am J Orthod dentofacial Orthop, 125 (5): 544-547

Lemiere C 2003.

Persistence of bronchial reactivity to occupational agents after removal from exposure and identification of associated factors.

Ann Allergy Asthma Immunol, 90 (5 Suppl 2): 52-55

Li JZ, Yoshinaga J, Suzuki T, Abe M, Morita M 1990.

Mineral and trace element content of human transitory milk identified with inductively coupled plasma atomic emission spectrometry.

J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 36 (1): 65-74

Linnett PJ, Hughes EG 1999.

20 Years of medical surveillance on exposure to allergenic and non-allergenic platinum compounds: the importance of chemical speciation

Occup Environ Med, 56 : 191-196

Lüllmann H, Mohr K, Wehling M 1999.

Antineoplastische Wirkstoffe. In: Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. Pharmakologie und Toxikologie.

Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 454 -455

Markman M, Zanotti K, Peterson G, Kulp B, Webster K, Belinson J 2003.

Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity.

J Clin Oncol, 21 (24): 4611-4614

Matos V, Drukker A, Guignard JP 1999.

Spot urine samples for evaluating solute excretion in the first week of life.

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 80: F240-F242

- Matos P, Duarte-Silva M, Drukker A, Guignard JP 1998.
Creatinine reabsorption by the newborn rabbit kidney.
Pediatr Res, 44 (5): 639-641
- McCane RA 1980.
The Development of Osmolar, Electrolyte and Volume Control.
Contr Nephrol, 21: 28-32
- Merget R, Kulzer R, Dierkes-Globisch A, Breitstadt R, Gebler A, Kniffka A, Artelt S, Koenig HP, Alt F, Vormberg R, Baur X and Schultze-Wernighaus G 2000.
Exposure-effect relationship of platinum salt allergy in a catalyst production plant: Conclusions from a 5-year prospective cohort study.
J Allergy Clin Immunol, 2000: 364-370
- Merget R, Kulzer R, Kniffka A, Alt F, Breitstadt R, Bruening T 2002.
Platinum concentrations in sera of catalyst production workers are not predictive of platinum salt allergy.
Int J Hyg Environ Health, 205 (5): 347-351
- Merget R, Rosner G 2001.
Evaluation of the health risk of platinum group metals emitted from automotive catalytic converters.
Sci Total Environ, 270 (1-3): 165-173
- Merget R, Schulte A, Gebler A, Breitstadt R, Kulzer R, Berndt ED, Baur X, Schultze-Wernighaus G 1998b.
Outcome of occupational asthma due to platinum salts after transferral to low exposure areas.
Int Arch Occ Environ Health, 72: 33-39
- Merget R, Schultze-Wernighaus G 1996.
Arbeitsmedizinische Aspekte der Platinsalzallergie: Krankheitsbild, Diagnostik, Prognose, Prävention und Therapie.
Pneumologie, 50 (5): 356-363

Merget R, van Kampen V, Brüning T 2003.

Soforttypallergien auf Metallverbindungen: Platinsalze.

Pneumologie, 606-611

Messerschmidt J, Alt F, Tölg G, Angerer J, Schaller KH 1992.

Adsorptive voltammetric procedure for the determination of platinum
baseline levels in human body fluids.

Fresenius J Anal Chem, 343: 391-394

Murdoch RD, Pepys J, Hughes EG 1986.

IgE antibody responses to platinum group metals: a large scale refinery survey.

Br J Ind Med, 43: 37-43

Nicholson JF, Pesce MA 2004.

Laboratory Testing in Infants and Children. In: Nelson Textbook of Pediatrics.

17th Edition. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2393-2416

Niezborala M, Garnier R (1996):

Allergy to complex platinum salts: a historical prospective cohort study

Occup Environ Med 53, 252-257

Nygren O, Lundgren C 1997.

Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff
attending patients receiving cisplatin chemotherapy.

Int Arch Occup Environ Health, 70 (3): 209-214

ÖKO-TEST Ratgeber Kleinkinder 2000:

Test: Silikonsauger enthalten Platin.

Frankfurt: ÖKO-TEST-Verlag GmbH

ÖKO-TEST Jahrbuch Kleinkinder für 2004.

Test: Latex-Sauger 1999 + 2003

Frankfurt: ÖKO-TEST-Verlag GmbH

Pascual MJ, Macias RI, Garcia-Del-Pozo J, Serrano MA, Marin JJ 2001.

Enhanced efficiency of the placental barrier to cisplatin through binding to glycocholic acid.

Anticancer Res, 21 (4A): 2703-2707

Penido MG, Diniz JS, Guimaraes MM, Cardoso RB, Souto MF 2002.

Urinary excretion of calcium, uric acid and citrate in healthy children and Adolescents [Abstract].

J Pediatr (Rio J), 78 (2): 153-160

Philippeit G, Angerer J 1999.

Innere Platinbelastung der Allgemeinbevölkerung.

Umweltmed Forsch Prax, 4 (1): 3-6

Piatti M, Boglium G, Marzorati L, Zincone A, Giussani G, Colombo N, Parma G, Lissoni A, Fei F, Cundari S, Zanna C, Cavaletti G 2004.

Total neuropathy scale items as early predictors of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity.

J Peripher Nerv Syst, 9 (2): 105

Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 1994.

257te Auflage. Berlin; New York: de Gruyter, S. 826

Rossipal E, Krachler M, Li F, Micetic-Turk D 2000.

Investigations of the transport of trace elements across barriers in humans: Studies of placental and mammary transfer.

Acta Paediatr, 89 (10): 1190-1195

Rügger M 1995.

Lung disorders due to metas.

Schweiz Med Wochenschr, 125 (10): 467-474

Sachs L 1992.

Angewandte Statistik; 7. Auflage,
Berlin: Springer-Verlag

Sadler TW 1998.

Urogenitalsystem. In: Sadler TW. Medizinische Embryologie –Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. Neunte Auflage. Übersetzt von U. Drews.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 277-321

Santucci B, Valenzano C, de Rocco M, Cristaudo A 2000.

Platinum in the environment: frequency of reactions to platinum-group elements in patients with dermatitis and urticaria.
Contact Dermatitis, 43 (6): 333-338

Schierl R 2001.

Urinary platinum levels associated with dental gold alloys.
Arch Environ Health, 56 (3): 283-286

Schierl R, Fries HG, van de Weyer C, Fruhmann G 1998a.

Urinary excretion of platinum from platinum industry workers.
Occup Environ Med, 55 (2): 138-140

Schierl R, Pethran A, Fruhmann G 1998b.

Gold im Mund – Platin im Urin ?
Gesundheitsgefahren durch biologische Arbeitsstoffe.
Dokumentationsband, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin.
Fulda: Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin 1998: 435-437

Schramel P, Hasse S, Ovcac-Pavlu J 1988a.

Selenium, cadmium, lead and mercury concentrations in human breast milk, in placenta, maternal blood and the blood of the newborn.
Biol Trace Elem Res, 15: 111-124

Schramel P, Lill G, Hasse S, Klose B 1988b.

Mineral- and trace element concentrations in human breast milk, placenta, maternal blood and the blood of the newborn.

Biol Trace Elem Res, 16 (1): 67-75

Stewart DJ, Benjamin RS, Luna M, Feun L, Caprioli R, Seifert W, Loo TL 1982.

Human tissue distribution of platinum after cis-diamminedichloroplatinum.

Cancer Chemother Pharmacol, 10 (1): 51-54

Tani T, Udoh K, Yasuda K, Van Tendeloo G, Van Landuyt J 1991.

Age-hardening mechanisms in a commercial dental gold alloy containing platinum and palladium.

J Dent Res, 70 (10): 1350-1357

Venables KM, Dally MB, Nunn AJ, Stevens JF, Stephens R, Farrer N, Hunter JV, Stewart M, Hughes EG, Newman Taylor AJ 1989.

Smoking and occupational allergy in workers in a platinum refinery.

BMJ, 299 (6705): 939-942

Voitl P 2001.

Der Schnuller. In: Internetforum: URL <http://www.kinderarzt.at>. Februar 2001

Wataha JC, Lockwood PE, Frazier KB, Khajotia SS 1999.

Effect of toothbrushing on elemental release from dental casting alloys over extended intervals.

J Biomed Mater Res, 65B (1): 180-185

Wataha JC, Lockwood PE, Mettenburg D, Bouillaguet S 2003.

Toothbrushing causes elemental release from dental casting alloys.

J Prosthodont, 8 (4): 245-251

Wataha JC, Lockwood PE, Noda M, Nelson SK, Mettenburg DJ 2002.

Effect of toothbrushing on the toxicity of dental casting alloys.

J Prosthet Dent, 87 (1): 94-98

- Weihrauch M, Schulze B, Schaller KH, Lehnert G 1997.
Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte (Biomonitoring). Teil X:
Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Harn.
Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed, 32: 351-355
- WHO 1991.
Environmental health criteria; 125: Platinum
WHO Library Cataloguing in Publication Data. ©World Health Organization
- Wiltshire WA, Ferreira MR, Lighthelm AJ 1996.
Allergies to dental materials.
Quintessence Int, 27 (8): 513-520
- Wittsiepe J, Schrey P, Wilhelm M, Bey J, Dunemann L 2003.
Dietary intake of platinum and gold by children from Germany using duplicate
portion sampling.
J Trace Elem Med Biol, 17 (2): 117-122
- Yang J, Yoshizawa K, Shikata N, Kiyozuka Y, Senzaki H, Tsubura A 2000.
Retinal damage induced by cisplatin in neonatal rats and mice.
Curr Eye Res, 20 (6): 441-446
- Zemlickis D, Klein J, Moselhy G, Koren G 1994.
Cisplatin protein binding in pregnancy and the neonatal period.
Med Pediatr Oncol, 23 (6): 476-479
- Zereini F, Alt F, Messerschmidt J, von Bohlen A, Liebl K, Puttmann W 2004.
Concentration and distribution of platinum group elements (Pt, Pd, Rh) in airborne
particulate matter in Frankfurt am Main, Germany.
Environ Sci Technol, 38 (6): 1686-1692
- Zereini F, Wiseman C, Alt F, Messerschmidt J, Muller J, Urban H 2001.
Platinum and rhodium concentrations in airborne particulate matter in Germany
from 1988 to 1998.
Environ Sci Technol, 35 (10): 1996-2000

8 Anhang

Anmerkung

Wesentliche Inhalte dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Erler M, Herrmann S, Schiele R, Scheidt-Illig R, Bartsch R: (2002)
Dokumentationsband 42. Jahrestagung der Gesellschaft für Arbeitsmedizin und
Umweltmedizin e.V. 2002, 456-458

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. R. Schiele durchgeführt. Ihm danke ich für die Überlassung des Themas, für die fachliche Betreuung und wertvollen Anregungen für diese Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. M. Erler für die stete Unterstützung und fachlichen Betreuung meiner Arbeit.

Frau Müller und Frau Lenkert sei mein Dank für die geduldige, zuverlässige und kompetente Unterstützung und messtechnische Arbeit ausgedrückt.

Ein besonderes Dankeschön möchte ich der Poliklinik in der Kinderklinik der FSU Jena und der Kinderarztpraxis Frau Dr. Böhmer / Frau Dr. Schambach für die wirklich hervorragende Zusammenarbeit sagen. Ohne Sie wäre die Arbeit in diesem Rahmen nicht durchführbar gewesen.

Für die geduldige Beratung gilt Herrn Prof. Dr. Kauff mein herzlicher Dank.

Abschließend sei aber vor allem allen Müttern / Eltern gedankt, welche durch Ihre bereitwillige und aufgeschlossene Teilnahme diese Arbeit erst ermöglichten, und nicht zuletzt meiner Familie für deren moralische Unterstützung.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

dass ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

dass mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. R. Schiele

Dr. M. Erler

Frau Dr. K. Böhmer

Frau Dr. K. Schambach

Herr Prof. Dr. Kauff

Frau Müller

dass die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für die Arbeit erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine im wesentlichen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Amberg, 02. April 2007

Stefanie Saleh

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Stefanie Saleh, geb. Herrmann
Geburtsdatum: 31. 08. 1978
Geburtsort: Arnstadt
Familienstand: verheiratet, 1 Kind
Staatsangehörigkeit: Bundesrepublik Deutschland

Schulausbildung:

1985-1989 Besuch der Grundschule Witzleben
1989-1991 Besuch der Regelschule Osthausen
1991-1997 Besuch des J.-G.-Herder Gymnasiums Arnstadt
1997 Schulabschluss mit Abitur

Studium:

10/1997 Beginn des Humanmedizinstudiums an der FSU Jena
09/1999 erfolgreicher Abschluss der Vorärztlichen Prüfung
09/2000 erfolgreicher Abschluss des Ersten Staatsexamens
09/2002 erfolgreicher Abschluss des Zweiten Staatsexamens
11/2003 erfolgreicher Abschluss des Dritten Staatsexamens und damit
erfolgreicher Abschluss des Humanmedizinstudiums

berufliche Tätigkeit:

02-07/2004 tätig als Ärztin im Praktikum in der Orthopädischen Klinik
des Marienstifts Arnstadt, Abteilung für Kinderorthopädie
08/2004 – 04/2005 Aufenthalt im Ausland
07/2005 - 07/2006 im Erziehungsjahr
08-10/2006 Mitarbeit in einer Gemeinschaftspraxis für Allgemeinmedizin
seit 11/2006 Assistenzärztin in der Klinik für Kinder und Jugendliche des
Klinikums St. Marien Amberg, Lehrkrankenhaus der Friedrich-
Alexander-Universität Erlangen und der Universität Regensburg

Dissertation:

Thema:	Untersuchung der Platinfreisetzung und –aufnahme aus Silikon-Saugern im Vergleich zu Latex-Saugern unter besonderer Berücksichtigung der inneren Belastung von Säuglingen und Kleinkindern
10/2000	Beginn der Arbeit
2002	Veröffentlichung: Erler M, Herrmann S, Schiele R, Scheidt-Illig R, Bartsch R Untersuchungen zur Platinfreisetzung und –aufnahme aus Silikonsaugern im Vergleich zu Latexsaugern unter besonderer Berücksichtigung der inneren Belastung von Kleinkindern. Dokumentationsband 42. Jahrestagung der Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. 456-458
05/2006	Einreichung und Antrag auf Eröffnung des Promotionsverfahrens
03/2007	erfolgreiche Verteidigung der Arbeit

Amberg, 02. April 2007

Stefanie Saleh

